

# Ginecologia

## Baseada em Casos Clínicos

### Editores

Edmund Chada Baracat  
Nilson Roberto de Melo

### Editores-associados

Antonio Jorge Salomão  
José Maria Soares Júnior







# Ginecologia

Baseada em Casos Clínicos









# Ginecologia

## Baseada em Casos Clínicos

### **Editores**

**EDMUND CHADA BARACAT**

Professor Titular da Disciplina Ginecologia do Departamento  
de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**NILSON ROBERTO DE MELO**

Professor-associado da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

### **Editores-associados**

**ANTONIO JORGE SALOMÃO**

Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Professor-associado da Disciplina Ginecologia do Departamento  
de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR**

Livre-docente e Assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento  
de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.





Copyright © 2013 Editora Manole Ltda. por meio de contrato com os editores.

A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Logotipos: Copyright © Faculdade de Medicina da FMUSP – 100 anos

Copyright © Hospital das Clínicas da FMUSP

Copyright © Disciplina de Ginecologia da FMUSP

Editor Gestor: Walter Luiz Coutinho

Editora: Karin Gutz Inglês

Produção Editorial: Fernanda Quinta, Cristiana Gonzaga S. Corrêa e Juliana Moraes

Capa: Hélio de Almeida

Projeto gráfico: Leonardo Miyahara

Diagramação: Departamento Editorial da Editora Manole

Tratamento de imagens do miolo: Daniel Maia ME

Ilustrações do miolo: Guilherme Jotapê Rodrigues

Fotos do miolo: gentilmente cedidas pelos autores, com permissão dos responsáveis.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Ginecologia : baseada em casos clínicos / editores Edmund Chada Baracat, Nilson Roberto de Melo ; editores-associados Antonio Jorge Salomão, José Maria Soares Júnior. -- Barueri, SP : Manole, 2013.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-204-3797-1

1. Ginecologia 2. Ginecologia - Estudo de casos I. Baracat, Edmund Chada. II. Melo, Nilson Roberto de. III. Salomão, Antonio Jorge. IV. Soares Júnior, José Maria.

CDD-618.1

12-08305 NLM-WP 018

Índices para catálogo sistemático:

1. Ginecologia clínica : Medicina 618.1

Todos os direitos reservados à Editora Manole.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores. É proibida a reprodução por fotocópia.

1ª edição – 2013

Direitos adquiridos pela:

**Editora Manole Ltda.**

Avenida Ceci, 672 – Tamboré – 06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br | info@manole.com.br

Impresso no Brasil | Printed in Brazil

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.



## **Autores**

### **ALEXANDRE CASTELO BRANCO DE LUCA**

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

### **ALTAMIRO RIBEIRO DIAS JÚNIOR**

Mestre e Doutor em Ciências pela FMUSP. Professor-assistente do setor de Ginecologia Oncológica da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **ÁLVARO ANZAI**

Médico Ginecologista. Pós-graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista de Presidente Prudente (Unoeste).

### **ANA LÚCIA CAVALCANTI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Sexualidade Humana, Psicoterapia Sociodramática e Construtivista de Casais e Famílias e Formação em Análise Transacional. Mestre e Doutora em Ginecologia pela FMUSP.

### **ANA MARIA MASSAD COSTA**

Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Assistente do setor de Mastologia da Disciplina Ginecologia da FMUSP.

### **ANA MARTA MONTEIRO DE SOUZA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital dos Servidores do Estado/RJ e em Colposcopia pelo Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC). Médica Colaboradora do Ambulatório de PTGI-Colposcopia do HCFMUSP.



### **ANA PAULA TORRES CARDOSO**

Especialista em Patologia pela FMUSP. Doutora em Patologia Mamária pela FMUSP.

### **ANGELA FRANCISCA TRINCONI**

Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). Mestre e Doutora em Ciências pela FMUSP.

### **ANGELA MAGGIO DA FONSECA**

Livre-docente em Ginecologia da FMUSP. Professora-associada do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **APARECIDA MARIA PACETTA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Doutora em Ginecologia pela FMUSP. Assistente da Clínica Ginecológica do HCFMUSP. Professora-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Subchefe do Serviço de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal do HCFMUSP.

### **ARICIA HELENA GALVÃO GIRIBELA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP.

### **ARLETE GIANFALDONI**

Especialista e Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Assistente Doutora da Clínica Ginecológica do HCFMUSP.

### **ARNALDO URBANO RUIZ**

Especialista em Cirurgia Geral e Oncológica pelo Hospital Pérola Byington. Cirurgião Titular pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Título de Especialista em Cirurgia Geral e em Cancerologia Cirúrgica pela Associação Médica Brasileira (AMB).

### **BRUNA SALANI MOTA**

Especialista em Ginecologia Obstétrica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e em Mastologia pelo Hospital Sírio-libanês. Doutoranda em Medicina Baseada em Evidências da EPM-Unifesp.

### **BRUNO SALVADOR SOBREIRA LIMA**

Especialista em Mastologia pela FMUSP e em Ginecologia e Obstetrícia pela Unicamp. Médico Colaborador da Disciplina Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

### **CAMILA FERNANDA ANTUNES CASTANHO CAVALEIRO DE MACÊDO**

Especialista em Mastologia pela FMUSP. *Fellow* em Mastologia pelo Instituto Europeu de Oncologia (IEO).



**CARLOS ALBERTO DIEGOLI**

Assistente Doutor da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**CARLOS ALBERTO RUIZ**

Doutor em Medicina pela Disciplina Ginecologia e Obstetrícia do HCFMUSP. Presidente da SBM.

**CARLOS ROBERTO IZZO**

Especialista em Reprodução Humana. Mestre e Doutor em Medicina na Área de Ginecologia pela FMUSP. Médico do Centro de Reprodução Humana Governador Mario Covas do HCFMUSP. Professor-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**CAROLINA MEYER CORSINI STEINER**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI).

**CASSIANA ROSA GALVÃO GIRIBELA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Mestre em Ciências pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP.

**CECI MENDES CARVALHO LOPES**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo e pela AMB. Mestre e Doutora em Ginecologia pela FMUSP. Professora-assistente Doutora da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Diretora Educacional da Associação Médica Brasileira de Fitomedicina (Sobrafito).

**CEZAR NOBORU MATSUZAKI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Professor-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Ginecologia da Universidade de Santo Amaro (Unisa). Pós-graduando da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**CIBELE VIEIRA CUNHA RUDGE**

Especialista em Sexualidade Humana pela FMUSP. Mestre e Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (Unesp).

**CLAUDIA GOMES PADILLA**

Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana pela FMUSP. Doutora em Ginecologia pela FMUSP.

**CLAUDIA LABES MOREIRA**

Especialista em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).



### **CLICE APARECIDA CELESTINO**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo e pela AMB. Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP.

### **CRISTIANE LIMA ROA**

Especialista em Sexualidade Humana pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e em Genitoscopia pela Associação Brasileira de Genitoscopia (ABG). Professora-assistente da Disciplina Colposcopia e Patologia Vulvar do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Médica Comissionada do Ambulatório de Patologia Vulvar Benigna do HCFMUSP.

### **CRISTINA ANTON**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Mestre em Ciências pela FMUSP. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo e em Videolaparoscopia Ginecológica pela Sociedade Brasileira de Videocirurgia (Sobracil).

### **DANI EJZENBERG**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endoscopia Pélvica/Histeroscopia pela Febrasgo. Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Doutorando em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Médico-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **DANIELE CARVALHO CALVANO MENDES**

Especialista em Mastologia pela FMUSP.

### **DANIELLA DE GRANDE CURI**

Especialista em Tocoginecologia. Mestre em Ginecologia. Pós-graduanda da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **DARIANE SAMPAIO ALVES MORALES PIATO**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Mestre em Ginecologia pela FMUSP. Médica-assistente do Departamento de Oncologia Ginecológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

### **EDMUND CHADA BARACAT**

Professor Titular da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **EDUARDO HIDEKI MIYADAHIRA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Professor Médico-assistente do Pronto-socorro e Colaborador do Centro de Reprodução Humana Governador Mario Covas do HCFMUSP.

### **EDUARDO VIEIRA DA MOTTA**

Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Assistente Doutor da Divisão da Clínica Ginecológica do HCFMUSP. Responsável pela Chefia do Pronto-socorro de Ginecologia do HCFMUSP.



**EFRAIN POVEDA TERCEROS**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Professor Adjunto do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**ELIANA GUIMARÃES LABES**

Especialista em Patologia Clínica pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe). Médica Colaboradora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**ELSA AIDA GAY DE PEREYRA**

Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP.

**ELZA MARIA PANKA OLIVETI**

Especialista em Sexualidade Humana pela FMUSP e em Sexologia pela Febrasgo.

**ENCARNAÇÃO RODRIGUEZ GALVEZ LAGHAI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Médica Colaboradora do Ambulatório de Ginecologia da Infância e Adolescência do HCFMUSP.

**ENRICO FERREIRA MARTINS DE ANDRADE**

Médico. Ex-assistente Doutor da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP.

**FABIANE FREIRE TEIXEIRA SARMANHO**

Médica Colaboradora do Setor de Colposcopia da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**FATIMA MORENO PIRES**

Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Médica Responsável pelo Ambulatório de Ginecologia da Casa da Aids – Serviço de Extensão ao Atendimento de Pessoas Vivendo com HIV/Aids do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP. Médica Colaboradora do Ambulatório de Patologia Vulvar do HCFMUSP.

**FERNANDA BARBOSA COELHO ROCHA**

Médica Ginecologista, Obstetra e Mastologista. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela FMABC. Residência Médica em Mastologia pela FMUSP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Título de Especialista em Mastologia (TEMa) pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM).

**FERNANDO COTAIT MALUF**

Especialista em Cancerologia Clínica pela AMB e pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC). Doutor em Medicina pela FMUSP.



### **GEORGES FASSOLAS**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Estágio em Reprodução Humana pelo Fertility Center of Atlanta e pela Reproductive Biology Associates, Atlanta, EUA. Médico do Centro de Reprodução Humana Governador Mario Covas do HCFMUSP. Diretor da Vivitá – Clínica de Reprodução Humana e da Originare – Centro de Investigação em Reprodução Humana.

### **GIOVANNI MIGLINO SUÁREZ**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

### **GUILHERME NOVITA GARCIA**

Especialista em Mastologia pela FMUSP e pela SBM e em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP e pela Febrasgo. Mestre em Ginecologia pela FMUSP. Professor-associado da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. *Fellow* pelo Instituto Europeu de Oncologia. Diretor da SBM (2011-2013).

### **GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL**

Especialista em Ginecologia pela Febrasgo. Mestre em Ginecologia pela EPM-Unifesp. Doutor em Ciências pela Unifesp e pela Universidade da Califórnia, San Diego, EUA. Professor-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **HOMERO GUSTAVO DE CAMPOS GUIDI**

Especialista em Urologia e Cirurgia Geral pela Unicamp. Mestre em Cirurgia e Urologia pela Unicamp. Professor-assistente Urologista da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Diretor do Núcleo Brasileiro de Uroginecologia (NBU).

### **IARA MORENO LINHARES**

Doutora em Ginecologia pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Pós-doutora pela Weill Cornell Medical College da Cornell University. Assistente Doutora da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Research Associate do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Cornell University. Vice-presidente da Regional São Paulo da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis.

### **JEANE MARIE PETER**

Médica Colaboradora do Setor de Uroginecologia da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

### **JESUS PAULA CARVALHO**

Livre-docente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

### **JONATHAN YUGO MAESAKA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Médico Preceptor do Setor de Mastologia da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.



**JORGE MILHEM HADDAD**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Professor da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JOSÉ ALCIONE MACEDO ALMEIDA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Mestre e Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor-assistente Doutor da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Presidente da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (Sogia).

**JOSÉ CARLOS SADALLA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Médico-assistente do Icesp. Médico do Setor de Ginecologia Oncológica do HCFMUSP. Membro do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio-libanês.

**JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR**

Livre-docente e Assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JOSÉ ROBERTO FILASSI**

Especialista em Ginecologia e Mastologia. Doutor em Ginecologia. Livre-docente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Diretor científico da SBM.

**JOSÉ ROBERTO MORALES PIATO**

Especialista em Mastologia, Ginecologia e Obstetrícia. Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor-assistente Doutor da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JOSEFINA ODETE POLAK MASSABKI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná. Mestre em Ginecologia pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP. Professora da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JOSERITA SERRANO DE ASSIS**

Médica Colaboradora do Setor de Climatério da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**JUCILENE SALES DA PAIXÃO SILVA**

Doutora em Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**JULIANA ANTUNES VALENTE RODRIGUES**

Médica. Ex-preceptora da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**JULIANA CAMARGO GIORDANO SANDLER**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Unicamp. Mestranda em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.



**LAÍS JUNKO YASSUDA YAMAKAMI**

Médica Colaboradora da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**LANA MARIA DE AGUIAR**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Mestre e Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Professora-assistente Responsável pelo Setor de Patologia Vulvar Benigna e pelo Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP.

**LAUDELINO DE OLIVEIRA RAMOS**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Professor-associado da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**LIGIA MARIA TEIXEIRA PEREIRA DA SILVA**

Médica. Ex-residente do Setor de Mastologia da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**LILIAN CORRÊA VILELA**

Especialista em Uroginecologia e Cirurgia Reconstructiva do Assoalho Pélvico. Mestre em Ciências pelo HCFMUSP.

**LUCAS YUGO SHIGUEHARA YAMAKAMI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Médico-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**LUCIANA PARDINI CHAMIÉ**

Especialista em Imagem da Pelve Feminina. Doutora em Medicina na Área de Radiologia pela FMUSP. Médica Radiologista do Fleury Medicina e Saúde. Médica Diretora da Chamié Imagem da Mulher.

**LUCIANA PISTELLI GOMES FREITAS**

Especialista em Uroginecologia e Assoalho Pélvico pelo HCFMUSP.

**LUCIANO DE MELO POMPEI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Doutor em Medicina pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Professor-afiliado da Disciplina Ginecologia da FMABC.

**LUCIANO GIBRAN**

Pós-graduando do Setor de Endometriose do HCFMUSP. Diretor do Núcleo de Endoscopia Ginecológica e Endometriose do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington.



**LUCIVANDA PONTES FONTELES**

Especialista em Ginecologia pela FMUSP e em Ginecologia Endócrina e Climatério pela EPM-Unifesp. Pós-graduada em Medicina Sexual pela FMABC.

**LUIZ CARLOS BATISTA DO PRADO**

Especialista em Mastologia pela SBM. Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP.

**LUIZ FLÁVIO CORDEIRO FERNANDES**

Especialista em Endoscopia Ginecológica pela AMB. Pós-graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Médico Colaborador da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**MARA SOLANGE CARVALHO DIEGOLI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Coordenadora do Centro de Apoio à Mulher com Tensão Pré-menstrual do HCFMUSP. Sócia-fundadora da Sogia BR.

**MARCELLO ANTONIO SIGNORELLI COCUZZA**

Especialista em Andrologia e Urologia. Doutor em Urologia pelo HCFMUSP. Professor da Disciplina Urologia do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

**MÁRCIA EMY TUBAKI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Mestre em Ciências pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**MARCIA FARINA KAMILOS**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo/Universidade Federal da Bahia (UFBA), em PTGI e Colposcopia pela Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) e em Ultrassonografia pela Febrasgo/Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR).

**MARCOS DESIDÉRIO RICCI**

Especialista em Mastologia e Oncologia Cirúrgica pela AMB. Mestre e Doutor em Ciências pela FMUSP. Assistente Doutor do setor de Mastologia da Disciplina Ginecologia da FMUSP.

**MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT**

Residente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP.

**MARIA DULCE CAORO HORIE WOJITANI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Mestre em Ciências Médicas na Área de Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Médica Colaboradora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (Ambulatório DST/Patologia Vulvar) do HCFMUSP.



**MARIA HERMÍNIA ALEGRE ARIE**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP.

**MARIA TERESA RONCAGLIA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Doutora em Ginecologia pelo HCFMUSP.

**MARIANA CARMEZIM BELDI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Pontifícia Universidade Católica (PUC) e pela Febrasgo.

**MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLÄGER**

Especialista em Uroginecologia. Médica do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE).

**MARICY TACLA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Doutora em Ginecologia pela FMUSP. Médica-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Responsável pelo Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HCFMUSP.

**MARILENE ALÍCIA SOUZA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Municipal Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha. Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP.

**MARIO LUIZ DA SILVA PARANHOS**

Especialista em Urologia. Doutor em Urologia/Assistência Urológica pelo HCFMUSP e em Urologia pela EPM-Unifesp. Professor da Disciplina Urologia do Departamento de Urologia do HCFMUSP.

**MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO**

Especialista em Colposcopia pela ABPTGIC e em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Habilitação em Laparoscopia pela Febrasgo. Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Livre-docente da Disciplina Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Professor-associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Médico Responsável pelo Setor de Endometriose da Clínica Ginecológica do HCFMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Endometriose e Ginecologia Minimamente Invasiva (SBE).

**MAX SENNA MANO**

Especialista em Oncologia Clínica pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor-assistente da Disciplina Oncologia do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP. Chefe do Grupo de Câncer de Mama do Icesp.



**MIGUEL BARTOLOMÉ VERA (*IN MEMORIAM*)**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Mestre em Ginecologia. Ex-professor de Ginecologia do Departamento de Ginecologia do HCFMUSP.

**MIGUEL TORQUATO ALVES FILHO**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Imip).

**NILIO BOZZINI**

Especialista em Mioma Uterino. Mestre em Medicina nas Áreas de Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP. Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP.

**NILSON ROBERTO DE MELO**

Professor-associado da Clínica Ginecológica do HCFMUSP.

**PATRÍCIA MIYUKI ARIE FASSOLAS**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP e pela Associação de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo (Sogesp).

**PATRICK BELLELIS**

Pós-graduando da Disciplina Ginecologia da FMUSP.

**PAULA BEATRIZ TAVARES FETTBACK**

Médica Colaboradora do Centro de Reprodução Humana Governador Mario Covas da Divisão de Ginecologia do HCFMUSP.

**PAULA ZULIAN FAGUNDES**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endometriose pelo HCFMUSP.

**PAULO CÉSAR SERAFINI**

Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Pós-doutor em Endocrinologia Reprodutiva pela University of Southern California School of Medicine, Los Angeles Country – USC Medical Center, Women’s Hospital, Los Angeles, Califórnia, EUA. Livre-docente da FMUSP. Responsável pelo Centro de Reprodução Humana Governador Mario Covas do HCFMUSP. Sócio-diretor da Huntington Medicina Reprodutiva.

**PAULO HOMEM DE MELLO BIANCHI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Pós-graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.



**PERSIO YVON ADRI CEZARINO**

Especialista em Ginecologia Endócrina. Mestre em Ciências pela FMUSP. Médico Colaborador do Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da FMUSP.

**PETERSON LEANDRO RAYMUNDO**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Geral de Taipas (HGT) e Hospital Brigadeiro.

**RENATA ASSEF TORMENA**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endoscopia Ginecológica pela Febrasgo. Professora-assistente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**RICARDO DOS SANTOS SIMÕES**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Mestre em Ciências pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Assistente do Hospital Universitário da USP.

**RICARDO MUNIZ RIBEIRO**

Especialista em Uroginecologia pela FMUSP. Mestre e Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Professor Livre-docente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**RODRIGO LESSI PAGANI**

Diretor Técnico de Saúde da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP.

**SANDRA DIRCINHA TEIXEIRA DE ARAÚJO MORAES**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo e pela AMB. Mestre em Ciências da Saúde pelo Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Saúde Pública (FSP) da USP. Doutora em Saúde Pública pelo Departamento de Epidemiologia da FSPUSP. Pós-doutora pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**SERGIO EDGAR CAMÕES CONTI RIBEIRO**

Especialista em Cirurgia Laparoscópica e Histeroscopia pela Columbia University. Doutor em Ginecologia pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**SERGIO MITSUO MASILI-OKU**

Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Ultrassonografia pela Febrasgo. Doutorando do Departamento de Patologia da FMUSP. Médico-assistente do Setor de Mastologia do Icesp.

**SERGIO PODGAEC**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo HCFMUSP. Mestre e Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Livre-docente da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.



**SILVIA HELENA COLETTI**

Doutora em Ginecologia pela FMUSP.

**SUZANA DE MIRANDA GOMES PIZANI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo e em Endocrinologia Ginecológica pela FMUSP.  
Título de Qualificação em Genitoscopia pela ABG.

**TANIA SAALFELD AIDAR**

Médica. Residente do HCFMUSP.

**TATIANA YAMASHIRO**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia do HCFMUSP.

**THEO LERNER**

Especialista em Sexologia pela Febrasgo. Colaborador do Ambulatório de Sexualidade da Disciplina Ginecologia do HCFMUSP. Médico Pós-graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**VICENTE RENATO BAGNOLI**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Doutor em Ginecologia pela FMUSP. Professor-associado da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**WALTER PINHEIRO**

Doutor em Medicina pela FMUSP. Assistente da Disciplina Ginecologia da FMUSP. Presidente do Centro de Estudos Prof. Carlos Alberto Salvatore.

**WILSON MAÇA YUKI ARIE**

Doutor em Ginecologia pelo HCFMUSP.





## Sumário

**Prefácio XXV**

**Siglas e denominações XXVII**

### **Seção 1 Ginecologia Geral**

**Coordenação: Nilo Bozzini**

1. Leiomioma Uterino – Tratamento Cirúrgico 3
2. Leiomioma Uterino – Tratamento com Análogo de GnRH 9
3. Adenomiose 15
4. Pólipo Endometrial 21
5. Prolapso Uterino 25
6. Prolapso de Cúpula Vaginal 35
7. Tumor de Vagina – Cisto do Ducto de Gartner 41
8. Retoenterocele 45
9. Abdome Agudo Hemorrágico 53
10. Abscesso Pélvico – DIPA 65
11. Torção Anexial 81
12. Violência Sexual 91
13. Dor Pélvica Crônica 101

### **Seção 2 Infecções Genitais**

**Coordenação: Lana Maria de Aguiar e Iara Moreno Linhares**

14. Corrimento Genital 121
15. Tricomoníase 127
16. Candidíase Vulvovaginal 135
17. Candidíase Vulvovaginal Recorrente 139



- 18. Vaginose Bacteriana 147
- 19. Vaginite Citolítica 153
- 20. Herpes Genital – HSV 159
- 21. Gonorreia 165
- 22. Vulvovaginite Alérgica 171
- 23. Salpingite Aguda – DIPA 177

### **Seção 3 Uroginecologia**

**Coordenação: Jorge Milhem Haddad**

- 24. Incontinência Urinária de Esforço 197
- 25. Bexiga Hiperativa 205
- 26. Incontinência Urinária Mista 215
- 27. Síndrome da Bexiga Dolorosa/Cistite Intersticial 223
- 28. Infecção Urinária Recorrente 237
- 29. Fístulas Urogenitais 249

### **Seção 4 Ginecologia Endócrina**

**Coordenação: Angela Maggio da Fonseca e Vicente Renato Bagnoli**

- 30. Amenorreia Primária 263
- 31. Amenorreia Secundária 271
- 32. Disgenesia Gonadal Pura 277
- 33. Síndrome de Turner 283
- 34. Pseudo-hermafroditismo Masculino – Síndrome de Lubs 293
- 35. Defeitos de Síntese da Suprarrenal – Forma Tardia 301
- 36. Síndrome Adrenogenital 311
- 37. Hermafroditismo Verdadeiro 319
- 38. Genitália Ambígua 325
- 39. Sangramento Disfuncional do Endométrio 331
- 40. Hiperprolactinemia 339
- 41. Insuficiência Ovariana Prematura 353
- 42. Síndrome Metabólica 365
- 43. Hirsutismo e Acne 375
- 44. Tensão Pré-menstrual 391
- 45. Dismenorreia 403
- 46. Síndrome de Sheehan 415

### **Seção 5 Transição Menopáusica e Pós-menopausa**

**Coordenação: Angela Maggio da Fonseca e Vicente Renato Bagnoli**

- 47. Lúpus Eritematoso Sistêmico no Climatério 425
- 48. Diabetes no Climatério 431

- 49. Doença Cardiovascular no Climatério 445
- 50. Osteoporose 453
- 51. Dislipidemias no Climatério 463
- 52. Distúrbios Urinários no Climatério 473
- 53. Menopausa Tardia 481
- 54. Tratamento Hormonal em Mulheres com Carcinoma de Endométrio 487
- 55. Hipertensão no Climatério 493
- 56. Câncer de Tireoide no Climatério 509
- 57. Linfoma 519
- 58. Tumores do Sistema Digestório no Climatério 525
- 59. Carcinoma de Mama na Pós-menopausa 535

## **Seção 6 Doenças do Trato Genital Inferior**

**Coordenação: Maricy Tacla**

- 60. Micropapilomatose Vulvar 569
- 61. Vulvodínia 575
- 62. Cervicite 581
- 63. Lesão Benigna Vulvar 595
- 64. Neoplasia Intraepitelial Vulvar 605
- 65. Neoplasias Intraepiteliais da Vagina 611
- 66. Neoplasia Intraepitelial Cervical 621
- 67. Infecção pelo HPV 627
- 68. Úlcera Genital 635
- 69. Neoplasia Intraepitelial Cervical com HPV 643
- 70. Aids/HIV 649
- 71. Lesões Verrucosas da Vulva 661

## **Seção 7 Ginecologia Oncológica**

**Coordenação: Jesus Paula Carvalho**

- 72. Adenocarcinoma de Vulva 679
- 73. Doença de Paget da Vulva 691
- 74. Carcinoma de Células Escamosas da Vulva 697
- 75. Carcinoma Invasor de Colo do Útero 707
- 76. Hiperplasia Endometrial 715
- 77. Adenocarcinoma de Endométrio 721
- 78. Sarcoma Uterino 733
- 79. Carcinoma Avançado de Vulva 739
- 80. Câncer de Ovário 747
- 81. Tumor Mucinoso *Borderline* Ovariano 755
- 82. Tumor de Ovário e Endometriose 765



## **Seção 8 Doenças da Mama**

**Coordenação: José Roberto Filassi**

- 83. Fluxo Papilar 781
- 84. Mastite 791
- 85. Dor Mamária 799
- 86. Nódulo Mamário 807
- 87. Diagnóstico de Lesões Mamárias Não Palpáveis 815
- 88. Carcinoma Ductal *in Situ* 825
- 89. Doença de Paget da Mama 833
- 90. Câncer de Mama Inicial 845
- 91. Câncer de Mama Localmente Avançado 859
- 92. Carcinoma Inflamatório da Mama 871
- 93. Avaliação de Risco para Câncer de Mama 885

## **Seção 9 Reprodução Humana**

**Coordenação: Paulo César Serafini**

- 94. Malformação Uterina – Fator Uterino 899
- 95. Fator Ovulatório 907
- 96. Infertilidade – Fator Tubário em Casal HIV Sorodiscordante 915
- 97. Fator Peritoneal de Infertilidade 923
- 98. Infertilidade e Endometriose 935
- 99. Varicocele – Fator Masculino 949
- 100. Doenças Monogenéticas – Distrofia Muscular de Duchenne 961
- 101. Hepatite e Reprodução Assistida 973

## **Seção 10 Endometriose**

**Coordenação: Maurício Simões Abrão**

- 102. Endometriose Ovariana 985
- 103. Endometriose Profunda 997

## **Seção 11 Ginecologia da Infância e Adolescência**

**Coordenação: José Alcione Macedo Almeida e José Maria Soares Júnior**

- 104. Puberdade Precoce 1013
- 105. Puberdade Tardia 1025
- 106. Atresia Cervical 1031
- 107. Septo Uterovaginal 1037
- 108. HPV em Criança Soropositiva para HIV 1045
- 109. Líquen Escleroso Vulvar em Criança 1055
- 110. Tumor Desmoide Extra-abdominal em Adolescente 1061
- 111. Corrimento Vaginal Crônico por Corpo Estranho Intravaginal em Criança 1069

112. Doença Inflamatória Pélvica em Adolescente 1077  
113. Sinéquia de Pequenos Lábios 1087

## **Seção 12 Planejamento Familiar**

**Coordenação: Nilson Roberto de Melo**

114. Contracepção e Cardiopatia 1097  
115. Contracepção e Diabetes 1105  
116. Contracepção e Hipertensão 1111  
117. Contracepção no Climatério 1117  
118. Contracepção na Adolescência 1125  
119. Contracepção em Doenças Autoimunes 1129  
120. Contracepção após Câncer de Mama 1135

## **Seção 13 Disfunção Sexual**

**Coordenação: Elsa Aida Gay de Pereyra**

121. Anorgasmia Feminina 1143  
122. Dispareunia 1155  
123. Disfunção Sexual Masculina 1163

**Índice remissivo 1171**

**Miniatlas colorido M1**

Utilize o código-chave impresso no verso da capa para acessar as questões no site

[www.manoleeducacao.com.br](http://www.manoleeducacao.com.br).

Faça seu cadastro e realize as avaliações de desempenho *on-line*.

Nota: as imagens indicadas com a figura  apresentam a versão em cores no Miniatlas colorido.





## Prefácio

A iniciativa de elaborar o livro *Ginecologia baseada em casos clínicos* adveio de nossa experiência na Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a utilização desse modelo nas atividades didáticas com os estudantes de graduação e pós-graduação e com médicos residentes.

Procuramos, assim, apresentar as diferentes áreas da Ginecologia sob a forma de casos clínicos, nos quais incluimos aspectos relacionados a etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

Cremos que, desse modo, poderemos auxiliar os médicos residentes e os gineco-obstetras a se atualizarem de maneira mais prática, como ocorre no dia a dia do consultório.

*Edmund C. Baracat*





# Siglas e denominações

5-FU: 5-fluorucil

## A

ACO: anticoncepcional oral  
Acog: American College of Obstetricians and Gynecologists  
ASRM: American Society for Reproductive Medicine  
ACTH: hormônio adrenocorticotrófico  
ADH: hormônio antidiurético (ou vasopressina)  
AFA: avaliação funcional do assoalho pélvico  
AHCO: anticoncepcional hormonal combinado oral  
ALA: *aminolevulinic acid*  
ALT: alaninoaminotransferase (*alanine aminotransferase*)  
AMP-D: acetato de medroxiprogesterona de depósito  
AP: anatomopatológico  
Asco: American Society of Clinical Oncology  
Ascus: atipia de células escamosas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance*)

Aslo: antiestreptolisina-O  
AST: aspartato aminotransferase (*aspartate aminotransferase*)  
ATA: ácido tricloroacético  
AVC: acidente vascular cerebral  
AVF: anteversoflexão

## B

BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes  
BEG: bom estado geral  
BH: bexiga hiperativa  
BI-RADS®: Breast Imaging Reporting and Data System  
BK: bacilo de Koch  
bpm: batimentos por minuto  
BRNF: bulhas rítmicas normofonéticas  
BT: bilirrubinas totais

## C

CA: circunferência abdominal  
CA-125: antígeno carcinogênico ou hidrocarbonato antígeno 125  
CAF: cirurgia de alta frequência  
CCM: capacidade cistométrica máxima



CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEA: antígeno carcinoembrionário (*carcinoembryonic antigen*)

CI: cistite intersticial

CK: creatinoquinase (*creatine kinase*)

CMV: citomegalovírus

CNI: contrações não inibidas

CPK: creatinofosfoquinase

CQ: circunferência do quadril

CT: colesterol total

CTM: concentração total de espermatozoides móveis

CVVR: candidíase vulvovaginal recorrente

## D

Da: daltons

DA: dopamina

DAC: doença arterial coronariana

DB: descompressão brusca dolorosa

DCV: doença cardiovascular

DDH: decúbito dorsal horizontal

DDS: desordens da diferenciação sexual

DGPI: diagnóstico genético pré-implantacional

DHEA: deidroepiandrosterona

DIPA: doença inflamatória pélvica aguda

DIU: dispositivo intrauterino

DM: diabetes melito

DM2: diabetes melito 2

DMD: distrofia muscular de Duchenne

DMO: densidade mineral óssea

DMSO: dimetilssulfóxido

DPC: dor pélvica crônica

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSTs: doenças sexualmente transmissíveis

DUM: data da última menstruação

## E

E2: estradiol

EC: estágio clínico

ECG: ecocardiograma

Eco: ecografia

ECR: ensaios clínicos randomizados

EE: espessura do eco endometrial

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio imunoenzimático)

EUD: estudo urodinâmico

EVA: escala visual analógica de dor

## F

FAN: fator antinuclear

FC: frequência cardíaca

FDA: Food and Drug Administration

FDG: 2-[F18]-flúor-2-desoxiglicose

FID: fossa ilíaca direita

Figo: International Federation of Gynecology and Obstetrics

FISH: *fluorescence in situ hybridization*

FIV: fertilização *in vitro*

FR: frequência respiratória

FR: fator reumatoide

FSH: hormônio estimulante do folículo

## G

GH: hormônio de crescimento

GAG: glicosaminoglicanos

Gama-GT: gama-glutamyltransferase (*gamma-glutamyltransferase*)

## H

HAART: esquema antirretroviral de alta frequência

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Hb / Hgb: hemoglobina

HBV: vírus da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

HDL: lipoproteína de alta densidade  
 HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*  
 HIV: vírus da imunodeficiência humana  
 HMG: hemograma  
 HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*  
 HPMa: história pregressa da moléstia atual  
 HPV: papilomavírus humano  
 HSC: hiperplasia suprarrenal congênita  
 HSV-1: vírus do herpes simples tipo 1  
 HSV-2: vírus do herpes simples tipo 2  
 Ht: hematócrito  
 HTA: histerectomia total abdominal  
 HTLV: vírus linfotrópico de célula T humana

**I**

IAM: infarto agudo do miocárdio  
 IC: intervalo de confiança  
 ICC: insuficiência cardíaca congestiva  
 Icesp: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo  
 ICQ: índice de cintura e quadril  
 ICS: International Continence Society  
 ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide (*intracytoplasmic sperm injection*)  
 IDF: International Diabetes Federation  
 IMC: índice de massa corpórea  
 IMK: índice menopausal de Kupperman  
 InCor: Instituto do Coração do HCFMUSP  
 INR: *international normalized ratio*  
 IP: inibidores da protease  
 IR: índice de resistência  
 ITU: infecção do trato urinário  
 IUE: incontinência urinária de esforço  
 IUM: incontinência urinária mista

**J**

JEC: junção escamocolumnar

JQI: junção dos quadrantes inferiores  
 JQS: junção dos quadrantes superiores

**L**

LDL: lipoproteína de baixa densidade  
 LH: hormônio luteinizante  
 LIEAG: lesão intraepitelial de alto grau  
 LIEBG: lesão intraepitelial de baixo grau  
 LS: linfonodo sentinela

**M**

MAC: método anticoncepcional  
 MLD: mediolateral direito  
 MRG: médico de referência em genotipagem  
 MV: medioversão  
 MV+: murmúrio vesicular presente

**N**

NDN: nada digno de nota  
 NIC: neoplasia intraepitelial cervical  
 NIV: neoplasia intraepitelial vulvar  
 NIVA: neoplasia intraepitelial vaginal  
 nl: normal

**O**

OD: ovário direito  
 OE: ovário esquerdo  
 OEC: orifício ectocervical  
 OGE: órgãos genitais externos  
 OGI: órgãos genitais internos  
 OR: *odds ratio*

**P**

PA: pressão arterial  
 PAAF: punção aspirativa por agulha fina  
 PAF: polipose adenomatosa familiar  
 PCI: pesquisa de corpo inteiro  
 PCR: proteína C reativa  
 PCR-RT: reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa



Pesa: punção testicular para obtenção de espermatozoides (*percutaneous epididymal sperm aspiration*)

PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons / tomografia computadorizada

PG: prostaglandinas

PHM: pseudo-hermafroditismo masculino

PM: peso molecular

PO: pós-operatório

POP-Q: *pelvic organ prolapse quantification*

PPS: pentosanpolisulfato sódico

PRL: prolactina

*probe*: sonda

## Q

QIL: quadrante inferolateral

QRS, complexo: despolarização ventricular (ondas Q, R e S)

## R

RA: ruídos adventícios

RDT: radioterapia

RE: receptor de estrogênio

RHA: ruídos hidroaéreos

RM: ressonância magnética

RN: recém-nascido

RSS: reação sorológica para sífilis

## S

SBD: síndrome da bexiga dolorosa

SDE: sangramento disfuncional do endométrio

SHBG: globulina transportadora de hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin*)

SHO: síndrome de hiperestímulo ovariano

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIU: sistema intrauterino

SLPI: *antileukoproteinase*

SOP: síndrome dos ovários policísticos

ST: síndrome de Turner

## T

TARV: Programa de Tratamento Antirretroviral

TFD: terapia fotodinâmica

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética

TGP: transaminase glutamicopirúvica

TH: terapia hormonal

TOT: transobturador

TP: tempo de protrombina

TRH: hormônio liberador de tireotrofina

TS: tempo de sangramento

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP: trombose venosa profunda

TVT: *tension-free vaginal tape*

TVT-O: *tension-free vaginal tape obturator*

## U

UFC: unidades formadoras de colônias

US: ultrassonografia

USP: ultrassonografia pélvica

USTA: ultrassonografia transabdominal

USTV: ultrassonografia transvaginal

## V

VDRL: *venereal disease research laboratory*

VHS: velocidade de hemossedimentação

VIP: peptídeo vasointestinal ativo (*vasoactive intestinal peptide*)

VN: valor normal

## W

WHI: Women's Health Initiative

## Z

ZTA: zona de transformação anormal

SEÇÃO 1

# Ginecologia Geral

COORDENAÇÃO  
NILO BOZZINI





Nilo Bozzini

José Maria Soares Júnior

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

N.Y.C., 48 anos de idade, dona de casa, parda, natural de São Paulo.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento menstrual aumentado há 10 meses.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente informa que, há 10 meses, o volume menstrual está aumentado, com eliminação de coágulos e duração superior a 8 dias, sendo acompanhado de dismenorreia intensa. Além disso, a paciente percebeu aumento progressivo do volume abdominal há 2 anos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Refere polaciúria associada a aumento do volume abdominal e infecção do trato urinário diversas vezes investigada, sempre com urocultura negativa.

**Antecedentes pessoais** Nega etilismo, tabagismo, uso de medicações, doenças ou cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Pai diabético desde os 50 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade.



**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 17 anos de idade, único parceiro, vida sexual ativa.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, sendo três partos e um abortamento prévio.

**Métodos anticoncepcionais** Vasectomia.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, descorada (2+/4+), hidratada, acianótica, anictérica, afebril, eupneica.
- FC: 100 bpm.
- PA: 130 × 90 mmHg (máxima e mínima, respectivamente), normosfigmia.
- Sistema respiratório: Murmúrio vesicular presente, bilateralmente, sem ruídos adventícios.
- Sistema cardíaco: Bulhas rítmicas normofonéticas (BRNF), sem sopros.
- Membros inferiores sem edemas e sem sinais de trombose venosa profunda.
- Palpação de tireoide sem alterações.

**Ginecológico**

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem abaulamentos ou retrações. Palpação sem alterações, expressão negativa.
- Abdome: Plano, flácido, indolor, com massa palpável até a altura da cicatriz umbilical, indolor.
- Especular: Conteúdo vaginal com sangramento ativo pelo orifício ectocervical (OEC), em moderada quantidade; colo sem lesões aparentes.
- Toque vaginal: Útero em AVF, de volume aumentado em cerca de 6 vezes; colo império, posterior e indolor à mobilização. Sem dor ou massas à palpação anexial.

**HIPÓTESE DIAGNÓSTICA**

- Hipermenorragia e massa pélvica a esclarecer.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais (Tabela 1)**

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado
TSH (mUI/mL)	2,1
T4 livre (ng/dL)	1,7
Hemoglobina (g/dL)	7,8
Hematócrito (%)	30
Leucograma (cél/s/mL)	7.000 sem desvio

(continua)

(continuação)

Exame	Resultado
Plaquetas (un/mL)	190.000
FSH (mUI/mL)	7,8
LH (mUI/mL)	11
E2 (pg/mL)	174
Prolactina (ng/mL)	7,0
Coagulograma	
INR	1,0
R	0,8

De imagem

Ultrassonografia transvaginal

- Útero em AVF e volume de 640 cm<sup>3</sup>. A ecotextura miometrial era heterogênea, à custa de diversos nódulos hipoeecogênicos, bem delimitados, alguns confluentes. Os maiores nódulos apresentavam as seguintes medidas:
  - N1: Parede anterior, em região de segmento uterino, subseroso, com componente intramural com 7 × 5 × 4 cm;
  - N2: Parede anterior fúndica, intramural, com 3 × 4 × 4 cm;
  - N3: Parede posterior lateral direita, intramural, com 4 × 6 × 4 cm;
  - N4: Parede posterior, intramural, com componente submucoso, com 5 × 6 × 4 cm.
- O eco endometrial era homogêneo, desviado anteriormente à linha média por projeção de mioma de parede posterior, com espessura de 10 mm.
- Ovário direito de topografia e ecotextura habitual, com volume de 5 cm<sup>3</sup>.
- Ovário esquerdo de topografia e ecotextura habitual, com volume de 6 cm<sup>3</sup>.

DIAGNÓSTICO

- Leiomioma uterino.

COMENTÁRIOS

Em paciente com diagnóstico de leiomioma uterino, útero de volume muito aumentado, com múltiplos nódulos, prole constituída e próxima da transição para menopausa, pode-se indicar a histerectomia por via laparotômica, laparoscópica ou vaginal. Neste caso, optou-se pela via convencional por laparostomia, para melhor acesso cirúrgico e visualização das estruturas abdominais.

É importante compensar a paciente clinicamente, corrigindo o quadro clínico de anemia antes do procedimento cirúrgico, pois há risco de complicações intra (sangra-



mento durante a cirurgia) e pós-operatórias (durante o processo de cicatrização) que podem descompensar o estado clínico. Por essa razão, sugerem-se a realização de exames bioquímicos, a reposição de ferro e, se necessário, a transfusão sanguínea prévia ao procedimento.

Em princípio, a proposta terapêutica seria de histerectomia total, mas a opção de histerectomia subtotal pode ser feita no intraoperatório, em especial se as condições cirúrgicas forem desfavoráveis, como a presença de aderência abdominal, principalmente com a região vesical ou o trato gastrointestinal. Deve, ainda, ser realizado um estudo prévio de colpocitologia ao ato cirúrgico, visto que a cirurgia final pode ser subtotal.

Embora a paciente tenha a idade próxima das mulheres na transição para a menopausa, ainda há função ovariana regular, com produção hormonal normal. Salienta-se, assim, que os ovários devem ser preservados para manter os níveis de estrogênio adequados e evitar as consequências da castração cirúrgica. Além disso, os leiomiomas são condições benignas, não exigindo remoção ovariana.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Agdi M, Tulandi T. Minimally invasive approach for myomectomy. *Semin Reprod Med* 2010; 28(3):228-34.
2. Borsari R, Bozzini N, Junqueira CR, Soares Jr. JM, Hilário SG, Baracat EC. Genic expression of the uterine leiomyoma in reproductive-aged women after treatment with goserelin. *Fertil Steril* 2010; 94(3):1072-7.
3. Brun JL, André G, Descat E, Creux H, Vigier J, Dallay D. Methods and efficacy of medical and surgical treatment of non functional menorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37(Suppl.8):S368-83.
4. Nappi L, Matteo M, Giardina S, Rosenberg P, Indraccolo U, Greco P. Management of uterine giant myoma. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(1):61-3.
5. Sesti F, Calonzi F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. A comparison of vaginal, laparoscopic-assisted vaginal, and minilaparotomy hysterectomies for enlarged myomatous uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103(3):227-31.

## Questões

### 1. O que é o leiomioma uterino?

- a. Neoplasia maligna do corpo uterino.
- b. Neoplasia benigna do corpo uterino.
- c. Neoplasia maligna do endométrio.
- d. Neoplasia benigna do endométrio.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

### 2. São opções para o tratamento da miomatose do corpo uterino, exceto:

- a. Histerectomia total abdominal.
- b. Histerectomia subtotal.
- c. Histerectomia vaginal.
- d. Traquelectomia radical vaginal.
- e. Embolização das artérias uterinas.

### 3. Qual é o melhor tratamento para a miomatose uterina?

- a. Tratar anemia e estabilizar hemodinamicamente a paciente antes da cirurgia.
- b. Realizar cirurgia de urgência sem qualquer cuidado prévio, independentemente do quadro clínico.
- c. Transfundir sangue total e plasma antes da cirurgia.
- d. Transfundir sangue após a cirurgia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.





# Leiomoma Uterino – Tratamento com Análogo de GnRH

C A S O 2

Nilo Bozzini

Tatiana Yamashiro

José Maria Soares Júnior

Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

L.M.T., 49 anos de idade, branca, solteira, desempregada, natural de São Paulo.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento menstrual e volume abdominal aumentados há 5 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Há 5 meses, refere ciclos com fluxo volumoso e duração de 10 dias (hipermenorragia) com dismenorreia associada.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega outros sintomas.

**Antecedentes pessoais** Paciente nega etilismo e tabagismo. Foi submetida a um transplante renal há 2 anos e faz uso de medicamentos imunossupressores. É hipertensa de difícil controle e faz uso de captopril, hidroclorotiazida, anlodipina e propranolol. Refere ainda ser diabética insulínica independente.

**Antecedentes familiares** Mãe é hipertensa desde os 50 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade; teve dois parceiros na vida. Ausência de atividade sexual há 5 anos.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, descorada (2+/4+), hidratada, acianótica, anictérica, afebril, eupneica.
- PA: 190 × 130 mmHg.
- FC: 90 bpm; pulso cheio, rítmico.
- Sistema cardiopulmonar:
  - pulmões com murmúrios vesiculares presentes, bilateralmente, sem ruídos adventícios;
  - coração com bulhas rítmicas normofonéticas, sem sopros.
- Palpação de tireoide: Sem alterações. Edema em membro inferior, bilateralmente, sem sinais de trombose venosa profunda.

**Ginecológico**

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem abaulamentos ou retrações. Palpação sem alterações e expressão negativa.
- Abdome: Plano, flácido, indolor; massa abdominal palpável no hipogástrio, móvel, indolor, de cerca de 10 cm.
- Toque: Útero em AVF, de volume aumentado em 3 vezes, colo impérvio, posterior e indolor à mobilização. Sem dor ou massas à palpação anexial.
- Especular: Sangramento vaginal de quantidade moderada; colo sem lesões.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais (Tabelas 1 e 2)**

**Tabela 1** Exames hormonais realizados

Exame	Resultado
TSH (mUI/mL)	1,2
T4 livre (ng/dL)	1,0
E2 (pg/mL)	170
FSH (mUI/mL)	5,7
LH (mUI/mL)	10
Prolactina (ng/mL)	9,5

Tabela 2 Hemograma

Exame	Resultado
Hemoglobina (g/dL)	8,0
Hematócrito (%)	30
Leucograma (cél/s/mL)	5.600 sem desvio
Plaquetas (un/mL)	160.000
Coagulograma	
INR	0,9
R	0,8

De imagem

Ultrassonografia transvaginal

- Útero em AVE, com volume de 300 cm³.
- Ecotextura miometrial heterogênea à custa de múltiplos nódulos intramurais hipoeecogênicos, o maior na parede anterior medindo 3 × 3 cm.
- Eco endometrial homogêneo, com espessura de 7 mm.
- Ovário direito de topografia e ecotextura habitual, com volume de 7,0 cm³.
- Ovário esquerdo de topografia e ecotextura habitual, com volume de 6,0 cm³.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Hipermenorragia a esclarecer.
- Alterações anatômicas (mioma, pólipos).
- Alterações hormonais (distúrbios de tireoide, alterações do eixo H-H-O).
- Discrasia sanguínea.
- Sangramento uterino disfuncional.

Diagnóstico etiológico

- Leiomioma uterino.

TRATAMENTO

Foi indicado o uso de leuprorrelina 3,75 mg, intramuscular (IM), uma vez ao mês.

COMENTÁRIOS

A paciente, por estar com idade avançada e múltiplas comorbidades, apresentava risco cirúrgico muito elevado. O exame de imagem revelou útero de volume aumentado por causa de múltiplos pequenos nódulos. Neste caso, uma opção terapêutica interessante



seria a medicamentosa. Foi empregado o análogo agonista de GnRH, para realizar o bloqueio hipofisário e interromper os fluxos menstruais. Contudo, salienta-se que pode ocorrer piora do sangramento no começo do tratamento, pois há o efeito *flare up*, que libera grande quantidade de gonadotrofinas. Estas, por sua vez, propiciam maior produção hormonal e maior estímulo endometrial e, conseqüentemente, pode haver maior descamação e sangramento. Para evitar essa complicação, usam-se os progestagênios previamente ao tratamento. Além disso, a medicação provoca muitos efeitos colaterais, como secura vaginal, fogachos e osteoporose quando em uso prolongado (por mais de 6 meses). Entre os progestagênios, pode-se empregar a tibolona, que, além de amenizar os sintomas vasomotores decorrentes do hipoestrogenismo, pode, também, manter a massa óssea.

O tratamento pode ser feito por um período mínimo de 3 meses. A partir de então, deve-se suspender a medicação e fazer dosagem sérica de FSH (hormônio foliculoestimulante), para avaliar os níveis de menopausa. Quando o FSH estiver aumentado, o uso da medicação pode ser suspenso. Caso contrário, sugere-se reavaliar o tamanho uterino. Além disso, é importante atentar para o risco de sarcoma pela idade da paciente (49 anos). Nesses casos, a conduta cirúrgica tem sido sugerida.

Finalmente, o análogo agonista do GnRH é um decapeptídeo semelhante ao GnRH, no qual foram alterados alguns aminoácidos para ser mais resistente às peptidases. No mercado nacional, existem à disposição a gosserrelina, a leuprorrelina e a triptorrelina. Essas substâncias determinam o *down regulation*, ou seja, a redução dos receptores do GnRH, diminuindo a resposta hipofisária a esses hormônios e resultando, assim, em queda dos níveis circulantes das gonadotrofinas, do FSH e do LH (hormônio luteinizante).

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Borsari R, Bozzini N, Junqueira CR, Soares JM Jr., Hilário SG, Baracat EC. Genic expression of the uterine leiomyoma in reproductive-aged women after treatment with goserelin. *Fertil Steril* 2010; 94(3):1072-7.
2. Brun JL, André G, Descat E, Creux H, Vigier J, Dallay D. Methods and efficacy of medical and surgical treatment of non functional menorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37(Suppl8):S368-83.
3. Nappi L, Matteo M, Giardina S, Rosenberg P, Indraccolo U, Greco P. Management of uterine giant myoma. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(1):61-3.
4. Sesti F, Calonzi F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. A comparison of vaginal, laparoscopic-assisted vaginal, and minilaparotomy hysterectomies for enlarged myomatous uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103(3):227-31.
5. van Leusden HA. Impact of different GnRH analogs in benign gynecological disorders related to their chemical structure, delivery systems and dose. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8(3):215-22.

## Questões

### 1. O que é o análogo agonista de GnRH?

- a. É um decapeptídeo que aumenta progressivamente a produção de esteroides sexuais, principalmente após 3 meses de tratamento contínuo.
- b. É um polipeptídeo com ação do GnRH que aumenta a liberação de FSH e diminui a liberação de LH.
- c. É um decapeptídeo que pode bloquear a função ovariana pela redução das gonadotrofinas.
- d. Age diretamente no ovário, aumentando a ação das gonadotrofinas e resultando em microambiente androgênico ovariano.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Qual das opções abaixo não é tratamento clínico do leiomioma?

- a. Anti-inflamatório não hormonal.
- b. Análogo do GnRH.
- c. Estrogênio administrado isoladamente.
- d. Agentes inibidores da aromatase.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Qual é o mecanismo de ação do agonista do GnRH?

- a. *Down regulation* dos receptores de GnRH na hipófise.
- b. *Up regulation* dos receptores de GnRH na hipófise.
- c. Compete diretamente com o GnRH.
- d. Não age no receptor de GnRH.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





## Adenomiose | CASO 3

Patrick Bellelis  
Sergio Podgaec  
Maurício Simões Abrão

### IDENTIFICAÇÃO

P.B.F., 31 anos de idade, branca, amasiada, advogada, natural de Curitiba e procedente de São Paulo há 13 anos.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Refere ciclos menstruais com aumento de fluxo e dismenorreia severa há 5 anos. Não consegue engravidar há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente relata aumento do fluxo menstrual, com uso de até 8 absorventes noturnos bastante cheios. Refere ainda dismenorreia severa (escala visual analógica de dor nota 8 a 9) e progressiva nos últimos 2 anos, nos quais tem tentado engravidar, com frequência de relações de 2 a 3 vezes por semana.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Frequenta academia 4 vezes por semana. Nega tabagismo.

**Antecedentes familiares** Refere que sua mãe sempre teve fluxo menstrual abundante e cólicas severas. Avó com câncer de mama aos 69 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade, com ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 16 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Fez uso de Yasmin® por 6 anos. Está, há 2 anos, sem usar método contraceptivo.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril, eupneica.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Peso: 58 kg.
- Altura: 1,72 m.
- IMC: 19,6 kg/m².
- FC: 62 bpm.
- Acne: Ausente.
- Hirsutismo: Ausente.

**Ginecológico**

- Mamas: Pendulares e simétricas; ausência de abaulamentos e/ou retrações; expressão mamilar negativa.
- Abdome: NDN.
- Especular: Colo epitelizado, secreção vaginal fisiológica.
- Toque vaginal: Útero em AVF, aumentado em 2 vezes, doloroso à mobilização. Ausência de nodulações palpáveis. Anexos sem alterações.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais (Tabela 1)**

**Tabela 1** Exames hormonais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	5,6	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	4,2	2,2 a 6,8
E2 (pg/mL)	102,5	22,0 a 215,0
Prolactina (ng/mL)	9,2	2,0 a 15,0
TSH (mUI/mL)	2,2	0,9 a 4,5
T4 livre (ng/dL)	0,9	0,7 a 1,5

**De imagem**

*Ultrassonografia transvaginal (Figura 1)*

- Útero: 202 cm³.
- Eco endometrial: 8 mm.



**Figura 1** Imagem de ultrassonografia transvaginal.

- Zona juncional espessada: 18 mm.
- OD: 6,6 cm<sup>3</sup>.
- OE: 7,2 cm<sup>3</sup>.

*Ressonância magnética de pelve (Figura 2)*

- Útero: 210 cm<sup>3</sup>.
- Eco endometrial: 8 mm.
- Zona juncional espessada: 18 mm.
- OD: 6,8 cm<sup>3</sup>.
- OE: 7,5 cm<sup>3</sup>.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

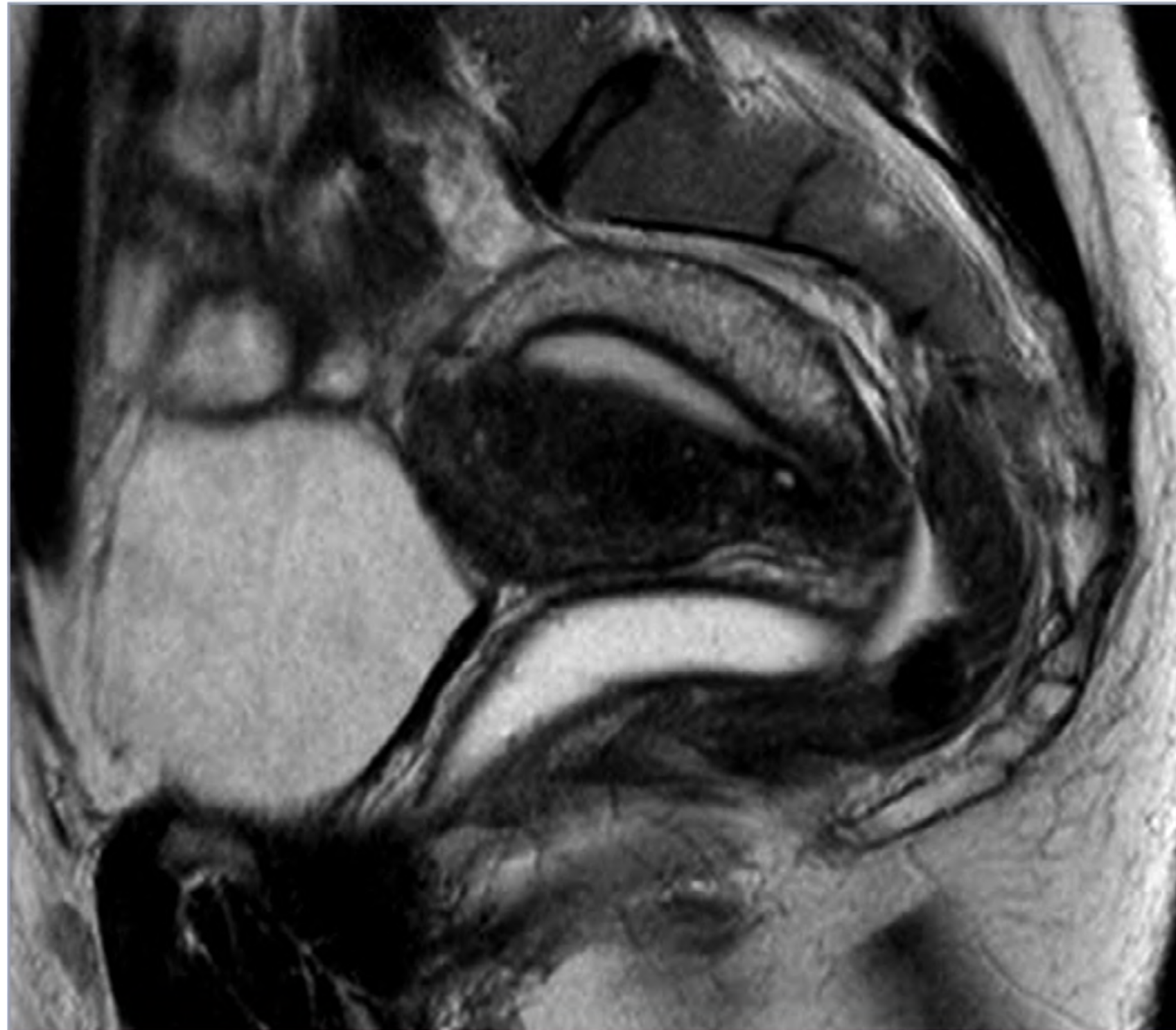
### Diagnóstico sintrômico

- Ciclo menstrual hipermenorrágico.
- Infertilidade primária.

### Diagnóstico etiológico

- Adenomiose.





**Figura 2** Imagem de ressonância magnética de pelve.

O diagnóstico de adenomiose é definido pela análise histopatológica. No entanto, os métodos de imagem podem dar informações suficientes para o diagnóstico.

## **TRATAMENTO**

Indução da ovulação com citrato de clomifeno, na dose de 100 mg/dia, do 3º ao 7º dia da menstruação, associado ao uso de adesivos de 17-beta-estradiol, 100 mcg, a partir do 8º dia. Fez o primeiro ciclo sem sucesso.

## **COMENTÁRIOS**

### **Definição e prevalência**

A adenomiose constitui-se em uma doença ginecológica comum, caracterizada pela presença de glândula e/ou estroma endometriais ectópicos no miométrio, comumente envoltos por hiperplasia muscular lisa. Assim como a endometriose, sua prevalência é incerta e muito discutida, podendo variar de 15 a 90%. A necessidade de método histológico utilizado para o diagnóstico explica, em parte, essa variabilidade. Considerando as pacientes com infertilidade de causa feminina, Kunz et al. apontam prevalência de 90% de adenomiose.

### Critérios diagnósticos

A presença de componentes endometriais no miométrio, observados na adenomiose, pode ser expressa por aumento na espessura da zona juncional à ressonância magnética. A maioria dos autores concorda que medidas de espessura da zona juncional maiores ou iguais a 12 mm implicam útero com adenomiose. Paralelamente ao espessamento difuso ou focal da zona juncional, a presença de focos de intensidade alta ponderados em sequências T2 (correspondentes a focos ectópicos de glândulas e estromas em ambiente miometrial) constitui-se em critério importante para o diagnóstico de adenomiose. Esses focos encontram-se, geralmente, envoltos por áreas de intensidade baixa e bordas mal definidas, constituindo os chamados cistos intramiometriais.

Os dois critérios expostos são os principais elementos diagnósticos de adenomiose à ressonância magnética. Como critérios acessórios, podem-se apontar:

- Focos de hiperintensidade em T1 correspondentes a regiões de hemorragia nas glândulas ectópicas.
- Relação entre a espessura da zona juncional e sua parede miometrial maior que 0,40.
- Adenomiomas: Nódulo miometrial de sinal baixo nas sequências ponderadas em T2 e com margens mal definidas, que podem ter focos hemáticos de permeio.
- Zona juncional indefinida (quando não se observa nítida diferenciação entre a zona juncional e o miométrio adjacente).

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001; 16(11):2427-33.
2. Byun JY, Kim SE, Choi BG, Ko GY, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics* 1999; 19(suppl):S161-70.
3. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4(4):312-22.
4. Gonzalez M. Adenomiose em pacientes com endometriose profunda: aspectos clínicos, histológicos e radiológicos. 2010. 133f. [Tese Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
5. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(6):1119-28.
6. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20:230-6.
7. Landi S, Mereu L, Pontrelli G, Stepniewska A, Romano L, Tateo S et al. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis. *J Min Inv Gynecol* 2008; 15:566-70.



8. Outwater EK, Siegelman ES, Van Deerlin V. Adenomyosis: current concepts and imaging considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(2):437-41.
9. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 199:151-8.

## Questões

### 1. Qual é o quadro clínico da adenomiose?

- a. Dismenorreia.
- b. Dor pélvica crônica.
- c. Sangramento uterino anormal.
- d. Infertilidade.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

### 2. Qual exame é padrão-ouro para o diagnóstico da adenomiose?

- a. Ultrassonografia transvaginal.
- b. Tomografia computadorizada de pelve.
- c. Ressonância magnética de pelve.
- d. As alternativas *a* e *c* estão corretas.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

### 3. Qual fator não é critério diagnóstico nos exames de imagem para adenomiose?

- a. Espessamento da zona juncional maior que 12 mm.
- b. Assimetria das paredes endometriais.
- c. Cistos intramiometriais.
- d. Heterogeneidade da ecogeneidade do miométrio, com áreas mal definidas.
- e. Formação polipoide endometrial.



# Pólipo Endometrial | CASO 4

Walter Pinheiro  
José Maria Soares Júnior  
Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

J.A.B., 67 anos de idade.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda de pequena quantidade de sangue por via vaginal após realização de esforço físico moderado há aproximadamente 2 anos. Há 2 meses, apresentou novo episódio de sangramento genital, procurando o Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**História pregressa da moléstia atual** Procurou o pronto atendimento há 2 anos e foi tratada, inicialmente, com ministração endovenosa de hormônio (segundo informação da paciente). Em seguida, recebeu orientação para o emprego de medicação por via oral (não recorda o nome), apresentando melhora do sintoma.

**Antecedentes pessoais** A paciente informa que teve as doenças próprias da infância, sem complicações. Aos 19 anos de idade, foi submetida à cirurgia do apêndice e, aos 40 anos de idade, à colecistectomia.

**Antecedentes familiares** Mãe falecida de câncer de útero (não sabe mais detalhes) e pai falecido de “problemas no coração”.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 14 anos de idade, com ciclos menstruais regulares, com intervalo de 30 dias e duração média de 3 dias durante o período reprodutivo (menacme). Menopausa aos 50 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, sendo três partos normais e um abortamento.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- PA: 150 × 110 mmHg.
- Sistema cardiovascular: Bulhas normofonéticas em ritmo de 2 tempos.
- Sistema respiratório: Pulmões sem ruídos adventícios.
- Membros inferiores: Presença de varizes grau II, em ambos os membros.

### Ginecológico

- Mamas: Pendentes, sem abaulamentos e/ou retrações, palpação sem nodulações ou espessamentos. Parênquima mamário normal. Expressão mamária bilateral negativa.
- Abdome: Pendente, cicatriz em hipocôndrio direito e fossa ilíaca direita, sem hérnias, massa palpável ou visceromegalias.
- Vulva: Pilificação normal para sexo e idade, sem úlceras ou tumorações. Formações vestibulolabiais sem alterações. Ruptura perineal até plano musculoaponeurótico. Sem procidências de paredes vaginais ou perda urinária aos esforços solicitados.
- Toque: Vagina pérvia para dois dedos, com paredes lisas, elasticidade diminuída e fórnicas vaginais livres. Colo de útero cilíndrico, anterior, indolor à mobilização e orifício externo impérvio. Corpo do útero retrovertido, aumentado discretamente, com boceladura posterior e indolor à mobilização. Anexos não palpáveis.
- Exame especular: Não foi visualizado conteúdo vaginal anormal, nem sangramento ativo.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

- Mamografia.
- Ultrassonografia pélvica e transvaginal.
- Colposcopia.
- Citologia oncótica.

## ACOMPANHAMENTO

Verificou-se que a ultrassonografia pélvica transvaginal sugeria a existência de mioma subseroso em parede posterior, bem como de nódulos intramurais. Entretanto, a avaliação do eco endometrial mostrou formação polipoide de 15 mm no maior diâmetro em parede anterior.



Em seguida, a paciente foi submetida à histeroscopia diagnóstica ambulatorial, que evidenciou canal cervical sem anormalidades e cavidade uterina ampla com endométrio atrófico. Contudo, foi vista imagem polipoide com vascularização habitual e pequenas glândulas com ectasia em parede anterior e lateral direita. Os orifícios tubáricos eram atróficos bilateralmente.

A biópsia dirigida confirmou o diagnóstico de pólio endometrial sem atipias.

## COMENTÁRIOS

Na pós-menopausa, o sistema genital sofre atrofia. Assim, no útero, tanto o endométrio quanto o miométrio são passíveis de sofrer alterações involutivas, que têm como epílogo a redução do tamanho do útero. A ausência de estímulo hormonal torna o endométrio inativo.

A atrofia endometrial predispõe sangramento por debilidade da parede vascular. Contudo, o sangramento genital é sinal relacionado a maior risco de câncer endometrial, necessitando de investigação. Entre as causas extrauterinas, é importante excluir as de origem ovariana, do colo uterino, vaginal e vulvar, que podem ser a causa do sangramento na pós-menopausa. Afastadas essas causas, procede-se à investigação ultrassonográfica pélvica para avaliar o útero, caso o exame físico seja inconclusivo. Espessamento do eco endometrial superior a 4 mm (ou 5 mm, para alguns autores) deve ser investigado com histeroscopia, independentemente de ser focal ou homogêneo.

A histeroscopia foi um dos primeiros métodos desenvolvidos para visualização e estudo direto da cavidade uterina. As inovações técnicas recentes revolucionaram a área, e a histeroscopia abriu novas possibilidades diagnósticas para o canal cervical e a cavidade uterina, revelando limites para a curetagem. Atualmente, é possível a execução de um exame endoscópico, no ambulatório, sem o uso de qualquer tipo de anestésico ou dilatação do canal cervical. Esse exame permite fechar o diagnóstico e afastar a lesão precursora do câncer endometrial, que é mais grave.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Albuquerque Neto LC, Soares Jr. JM. Histeroscopia. In: Girão MJBC, de Lima GR, Baracat EC (eds.). Ginecologia. 1.ed. Barueri: Manole, 2009.
2. Baracat EC, Haidar MA, Nunes MG, Soares Jr. JM, de Lima GR. Transição para menopausa e pós-menopausa. In: Girão MJBC, de Lima GR, Baracat EC (eds.). Ginecologia. 1.ed. Barueri: Manole, 2009.
3. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. Am J Obstet Gynecol 2009; 201(1):5-11.
4. Gonçalves WJ, Baracat EC, Bortoletto CCR, Sartori MGF, Soares Jr. JM. Ultrassonografia transvaginal na pós-menopausa. In: Girão MJBC, de Lima GR, Baracat EC (eds.). Ginecologia. 1.ed. Barueri: Manole, 2009.



## Questões

- 1. Qual é o sinal mais importante relacionado ao carcinoma endometrial na pós-menopausa?**
  - a. Medida da espessura endometrial superior a 5 mm.
  - b. Aumento do volume uterino.
  - c. Dor à mobilização do colo uterino.
  - d. Sangramento uterino.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores
  
- 2. Entre as principais causas de sangramento uterino anormal na pós-menopausa, excetua-se:**
  - a. Hiperplasia endometrial.
  - b. Câncer endometrial.
  - c. Pólipo uterino.
  - d. Leiomioma subseroso.
  - e. Atrofia endometrial.
  
- 3. No exame ginecológico, qual é o achado sugestivo de tumor ovariano em mulher na pós-menopausa?**
  - a. Anexo não palpável.
  - b. Anexo palpável.
  - c. Dor à mobilização uterina.
  - d. Dor em região anexial.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores.

## Prolapso Uterino | CASO 5

Silvia Helena Coletti  
Jorge Milhem Haddad  
Ricardo Muniz Ribeiro

### IDENTIFICAÇÃO

D.C.A., 72 anos de idade, casada, católica, aposentada, natural e procedente de São Paulo.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** “Bola” na vagina há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente relata sentir uma “bola” saindo pela vagina, urgência e urgeincontinência, há 2 anos, com piora há 6 meses, e aparecimento de noctúria (3 vezes). Relata fazer uso de fraldas geriátricas desde então e refere, ainda, infecções urinárias frequentes (quatro em 1 ano). Nega perda urinária aos esforços prévia ou atual e cirurgias ou tratamentos prévios para essas queixas. Relata necessidade de reduzir o prolapso para urinar.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica. Nega diabetes melito, tabagismo e etilismo.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa, falecida (não sabe a causa). Pai falecido após acidente vascular cerebral (AVC), aos 67 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade, com ciclos regulares durante a menacme. Menopausa aos 54 anos de idade. Nega uso prévio ou atual de terapia hormonal e leucorreia.

**Antecedentes sexuais** Sexualmente ativa até 6 meses antes da consulta. Relata dispareunia no último ano.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, sendo três partos normais e um abortamento. Dois partos foram domiciliares e o maior recém-nascido pesava 3,850 kg. Nega realização de episiotomia nos partos.

**Métodos anticoncepcionais** Nunca fez uso de anticoncepcional, exceto coito interrompido na menacme.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictéria, afebril e eupneica.
- PA: 130 × 80 mmHg.
- IMC: 23 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos; ausência de nódulos palpáveis, expressão negativa.
- Abdome: Globoso, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, DB negativo, RHA presentes e normais.
- Especular: Colo atrófico, JEC endocervical.
- Toque vaginal: Útero de dimensões diminuídas. Anexos não palpáveis, ausência de massas pélvicas palpáveis.
- OGE: Presença de prolapso genital total, com eversão das paredes vaginais anterior e posterior, e exposição uterina pelo introito vaginal. POP-Q estágio 4 (Figuras 1, 2 e 3). Mucosa atrófica e sem lesões, rotura perineal de 2º grau. Reflexos cutâneo-anal ausentes. Sensibilidade perineal preservada. Avaliação funcional do assoalho pélvico.



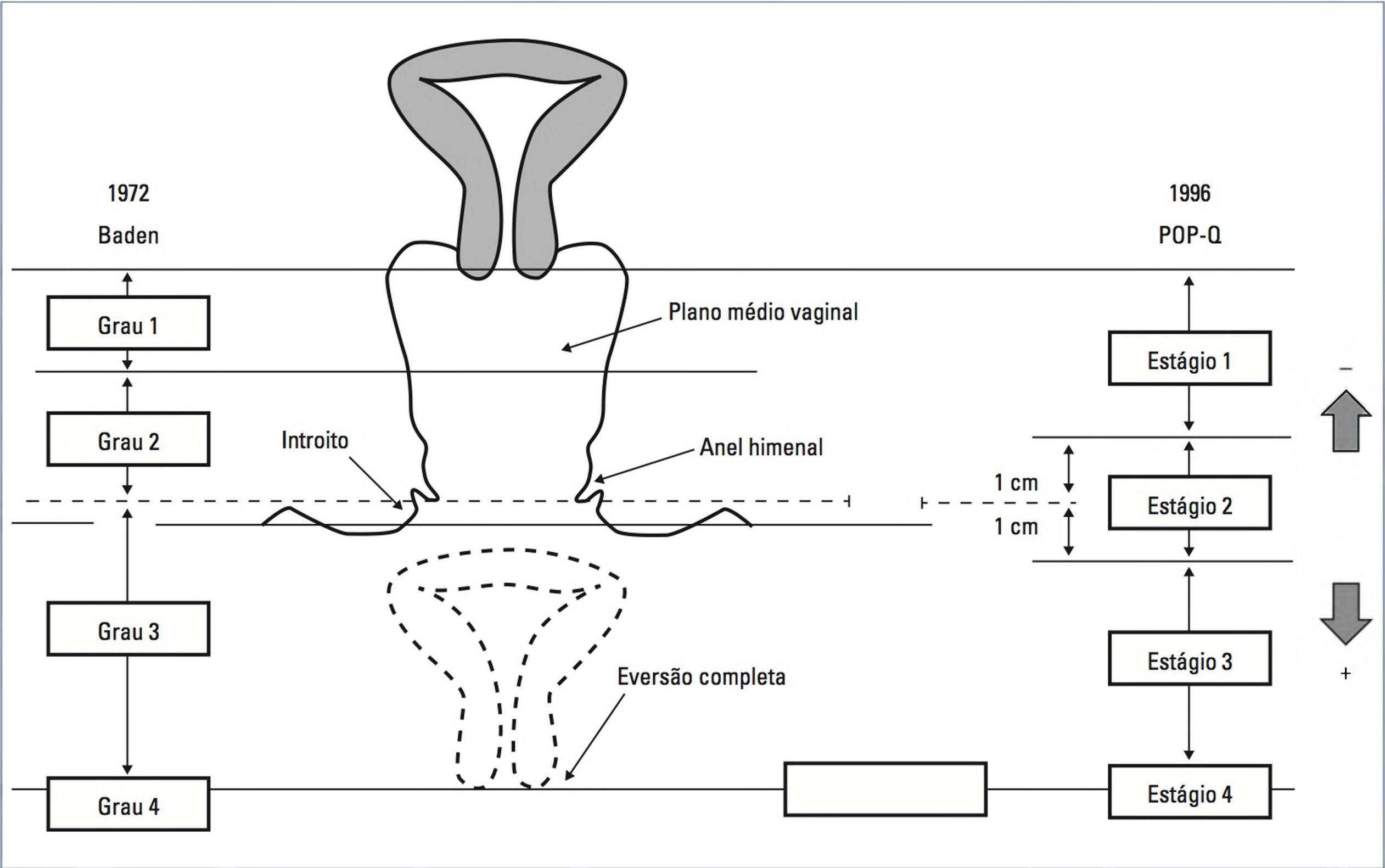


Figura 1 Classificação POP-Q.

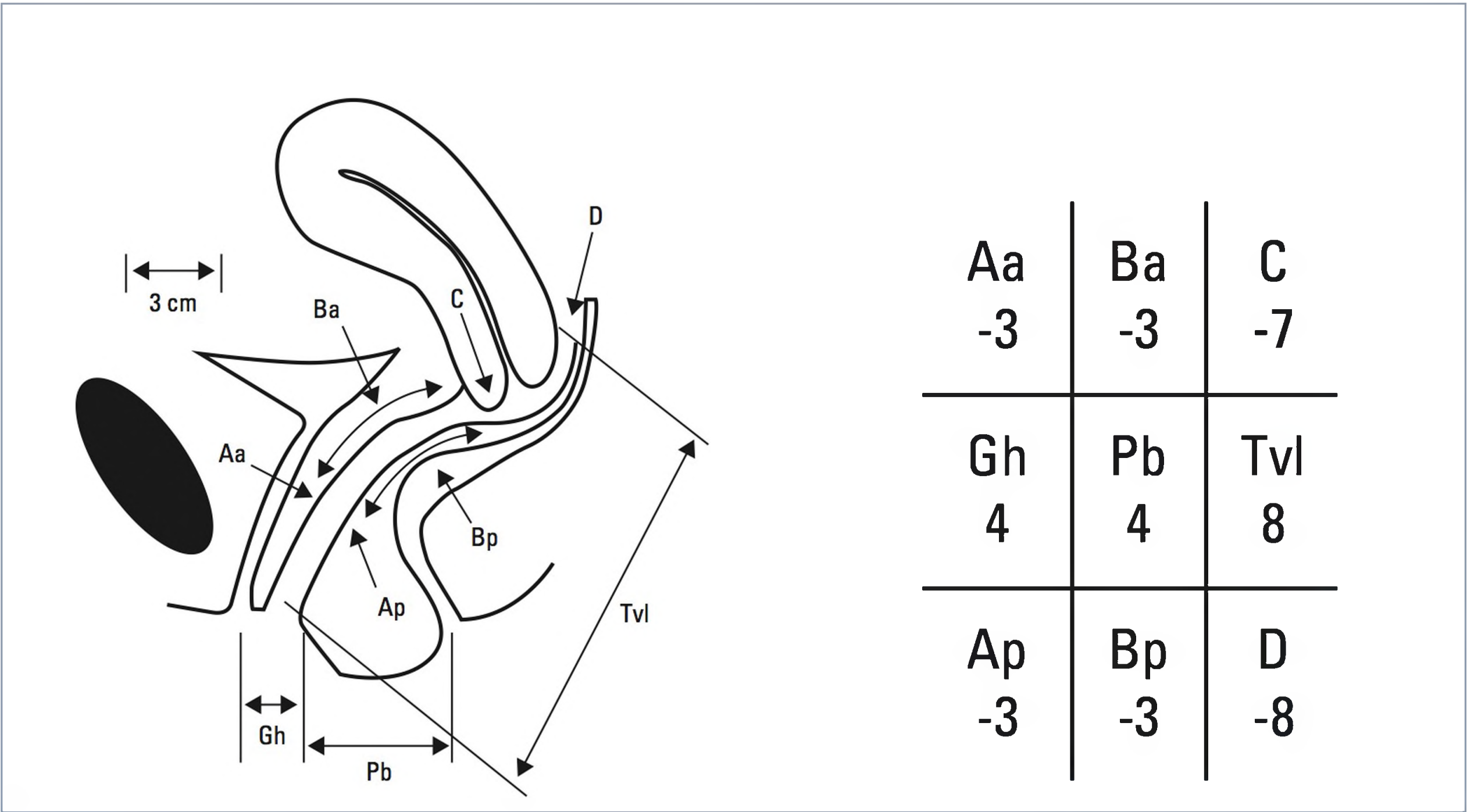




Figura 2 Classificação PoP-Q. Exemplo de caso normal, sem prolapso.

Gh: hiato urogenital; Pb: corpo Perineal; Tvl: comprimento total da vagina.



Aa +3	Ba +3	C +7
Gh 5,5	Pb 2	Tvl 8
Ap +3	Bp +3	D +7

**Figura 3** Exame ginecológico. Prolapso uterino estágio IV. 

Gh: hiatourogenital; Pb: corpo perineal; Tvl: comprimento total da vagina.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais (Tabela 1)

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Interpretação
Hb (g/dL)/Ht (%)	13,4/32%	Normal
Leucócitos (céls/mL)	4.200	Normal
Plaquetas (un/mL)	180.000	Normal
Glicemia (mg/dL)	78	Normal
TP	R: 1,10	Normal
TTPA	INR: 0,98	Normal
TS (min)	4	Normal
Na/K (mol/L)	137/4	Normal
U/Cr (mg/dL)	28/0,8	Normal
Urocultura	Negativa	Normal
Bacterioscopia de Seva	Bacilos de Döderline 2+	Normal
pH vaginal	3,8	Normal

De imagem

*Raio-X de tórax*

- Paredes ósseas sem alterações.
- Campos pulmonares livres.

- Área cardíaca normal.
- Aorta alongada e com sinais de aterosclerose.

Realizado como parte da avaliação pré-operatória.

#### *Eletrocardiograma*

- Ritmo sinusal.
- Frequência cardíaca normal.
- QRS normal (eixo e condução).
- Alterações de repolarização difusas.

Realizado como parte da avaliação pré-operatória.

#### *Ultrassonografia transvaginal*

- Útero:  $5,4 \times 2,8 \times 3,2$  cm (25,1 cm<sup>3</sup>).
- Eco endometrial: 2 mm, homogêneo.
- Ovários não visualizados (atrofia).

A ultrassonografia transvaginal deve ser realizada com o objetivo principal de avaliar o eco endometrial e afastar neoplasia endometrial, visto que a sua presença interfere no tratamento do prolapso.

#### *Colpocitologia oncótica*

- Amostra satisfatória.
- Ausência de células neoplásicas ou lesões precursoras.
- Atrofia.

Realizada a fim de afastar neoplasia de colo uterino.

### **AVALIAÇÃO GERIÁTRICA**

A avaliação geriátrica foi solicitada por causa da idade da paciente e dos antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, a fim de diminuir os riscos perioperatórios, verificando-se:

- Baixo risco de complicações cardíacas.
- Médio risco de complicações pulmonares: Realizar fisioterapia respiratória no perioperatório, se anestesia geral.
- Alto risco de TVP: Realizar profilaxia com heparina de baixo peso molecular (40.000 UI, SC, 1 vez/dia), durante a internação.

A paciente foi liberada para o procedimento proposto.



**AValiação pré-anestésica**

- Manter medicações habituais.
- Liberar a paciente para o procedimento, desde que a pressão arterial esteja bem controlada.
- Realizar pré-anestésico na sala (paciente idosa).
- Anestesia proposta: Raquidiana + sedação.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

- Prolapso genital estágio 4 (POP-Q).
- Rotura perineal de grau II.
- Bexiga hiperativa.
- Infecção do trato urinário de repetição.

**DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico do prolapso genital é clínico, baseado principalmente no exame físico. A classificação do prolapso, a partir de 1996, foi modificada pela International Continence Society e pela Urology American Society para *pelvic organ prolapse quantification system* (POP-Q) (Tabela 2). Nessa classificação, o ponto de referência é a carúncula himenal, e o ponto de maior prolapso de cada compartimento (anterior, apical ou posterior) à manobra de Valsalva é avaliado em centímetros a partir desse ponto de referência. Quando acima deste, adota-se o sinal negativo e, quando abaixo, sinal positivo (Figuras 1 e 2).

**Tabela 2** Classificação do prolapso de órgãos pélvicos (POP-Q)

<b>Estádio 0</b>
Pontos Aa, Ba, Ap e Bp = -3
Pontos C e D ≤ Tvl -2 cm
<b>Estádio 1</b>
Ponto de maior prolapso (Aa, Ba, Ap, Bp, C e D) < -1
<b>Estádio 2</b>
Ponto de maior prolapso (Aa, Ba, Ap, Bp, C e D) ≥ -1 e ≤ + 1
<b>Estádio 3</b>
Ponto de maior prolapso (Aa, Ba, Ap, Bp, C e D) > +1 e ≤ Tvl -2 cm
<b>Estádio 4</b>
Ponto de maior prolapso (Aa, Ba, Ap, Bp, C e D) > Tvl -2 cm

**TRATAMENTO**

Foi realizada cirurgia com histerectomia vaginal, correção sítio-específica da cistocele, correção da retoenterocele sítio-específica (reinserção da fásia retovaginal no corpo perineal), pexia de cúpula vaginal em ponto alto dos ligamentos uterossacros bilateralmente e re-

construção do corpo perineal. A cirurgia durou 2 horas e 20 minutos. A paciente teve alta no 1º pós-operatório, após diurese espontânea, com retorno ambulatorial em 7 dias.

No retorno, a paciente estava bem, negando dor, leucorreia e incontinência urinária. Ao exame físico, a cúpula vaginal estava normal, as suturas sem deiscência e com fibrina e havia secreção vaginal um pouco aumentada.

Após 1 mês, a paciente continuava bem, sem queixas e satisfeita com o tratamento. Ao exame físico, apresentou boa cicatrização vaginal e POP-Q estágio 0 (Figura 4).

Após 6 meses, negou “bola” na vagina, incontinência urinária, urgência e noctúria. Não teve mais episódios de ITU após a cirurgia. Apresentou exame especular normal e POP-Q estágio 1 (parede vaginal anterior) (Figura 5).

Aa	Ba	C
-3	-3	-6
Gh	Pb	Tvl
3,5	3	7
Ap	Bp	D
-3	-3	X

Figura 4 POP-Q estágio 0.

Gh: hiatourogenital; Pb: corpo perineal;  
Tvl: comprimento total da vagina.

Aa	Ba	C
-2	-2	-6
Gh	Pb	Tvl
3,5	3	7
Ap	Bp	D
-3	-3	X

Figura 5 POP-Q estágio 1.

Gh: hiatourogenital; Pb: corpo perineal;  
Tvl: comprimento total da vagina.

COMENTÁRIOS

O prolapso de órgãos pélvicos é uma das indicações mais comuns de cirurgia ginecológica. Estima-se que 200 mil cirurgias de prolapso sejam realizadas por ano nos Estados Unidos e que 7,5 a 14% das histerectomias sejam efetuadas por causa de prolapso uterino. O risco de cirurgia para POP aumenta com a idade, sendo de 11,1% aos 80 anos.

A etiologia do POP começa com a lesão dos elevadores do ânus, visto que o aumento do hiato desse músculo leva ao estiramento e ao enfraquecimento das estruturas de sustentação/suspensão dos órgãos pélvicos. A lesão dos elevadores do ânus tem como principal causa o parto vaginal. Outros fatores associados incluem neuropatias, distúrbios do colágeno, obesidade e patologias ou ocupações que cursem com aumento crônico da pressão intra-abdominal.



O diagnóstico de prolapso é clínico, baseado na queixa da paciente e principalmente no exame físico. As pacientes comumente se queixam de “bola” na vagina e dor pélvica, dor nas costas e pernas, que piora ao longo do dia ou ao ficarem em pé. Distúrbios miccionais e evacuatórios, bem como sexuais, são comuns.

Diversos tratamentos estão disponíveis para o prolapso uterino. O mais adequado para cada paciente depende de múltiplos aspectos, como idade, estágio do prolapso, cirurgias prévias e estilo de vida, sendo regra o tratamento cirúrgico. O tratamento conservador, com o uso de pessários, é reservado para pacientes com comorbidades clínicas que cursam com alto risco cirúrgico ou para pacientes que não desejam operar. Os riscos do uso de pessários incluem infecções vaginais, saída do material pela vagina, ulcerações, erosões e fístulas vaginais.

No tratamento cirúrgico, cada compartimento deve ser avaliado e tratado separadamente (anterior, apical e posterior). Podem ser realizadas as cirurgias tradicionais de correção sítio-específica da fáscia ou utilizadas próteses/telas sintéticas ou biológicas para substituir um tecido muito danificado. Em termos de cura e recorrência, o uso de telas tem se mostrado benéfico para o tratamento de grandes prolapsos de parede anterior (estádio 3 ou mais). Quanto aos defeitos apicais, os resultados parecem ser um pouco melhores com o uso de telas, mas obtêm-se resultados satisfatórios com as técnicas tradicionais. Não há benefício com o uso de telas na correção da parede posterior da vagina.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), opta-se pelo tratamento cirúrgico com histerectomia vaginal e pexia de cúpula vaginal em ponto alto do ligamento uterossacro. Segundo Silva et al., esse procedimento é seguro e eficaz, com índice de recidiva do prolapso apical de 2,8% em 5 anos. A maioria das recidivas acontece no compartimento anterior da vagina, em aproximadamente 20% dos casos.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Barber M, Visco A, Weidner A, Amundsen C, Bump R. Bilateral uterosacral ligament vaginal vault suspension with site-specific endopelvic fascia defect repair for treatment of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1402-11.
2. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:108-15.
3. Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors. *Obstet Gynecol* 2004; 104:489-97.
4. Sheette MS, Abdul HS, Ranee T. The history and evolution of pessaries for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2006; 17(2):170-5.



5. Silva WA, Paulis RN, Segal JL, Rooney CM, Kleeman SD, Karram MM. Uterosacral ligament vault suspension: five-year outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 108:255-63.
6. Wetta LA, Gerten KA, Wheeler TL, Holley RL, Varner RE, Richter HE. Synthetic graft use in vaginal prolapse surgery: objective and subjective outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20(11):1307-12.

## Questões

### 1. Constitui o principal fator de risco para prolapso genital:

- a. Obesidade.
- b. Idade.
- c. Parto vaginal.
- d. Neuropatias.
- e. DPOC.

### 2. O diagnóstico de prolapso genital é:

- a. Ultrassonográfico.
- b. Clínico.
- c. Cirúrgico.
- d. Laboratorial.
- e. Endoscópico.

### 3. O tratamento de prolapso genital é essencialmente:

- a. Cirúrgico.
- b. Clínico com estrogênio tópico.
- c. Fisioterápico.
- d. Clínico com pessário.
- e. Medicamentoso.



# Prolapso de Cúpula Vaginal | CASO 6

Lilian Corrêa Vilela  
Ricardo Muniz Ribeiro  
Jorge Milhem Haddad

## IDENTIFICAÇÃO

P.M.A., 77 anos de idade, branca, divorciada, dona de casa, natural e residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Abaulamento e peso na vagina com exteriorização pela vulva há 39 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente relata ter sido submetida à histerectomia total abdominal há 39 anos por bexiga caída e, após 6 meses, apresentou sensação de abaulamento vaginal que evoluiu paulatinamente com extrusão pelo introito vaginal. Desde então, apresenta grande volume que se exterioriza pela vulva. Usa cinta elástica e roupas justas para tentar ocultar o volume que aparece entre as pernas. Evita vida social pela dificuldade de se sentar. Relata dificuldade de ir à praia e colocar um maiô em razão da vergonha por apresentar a “bola na vagina”. Refere dificuldade para evacuar, necessitando, às vezes, reduzir a “bola” com os dedos. Tem hábito intestinal a cada 3 a 4 dias. Nega sintomas urinários, como perdas urinárias aos esforços, urgência, urgeincontinência ou noctúria. Nega episódios de infecção de repetição do trato urinário no período das queixas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.



**Antecedentes pessoais** Controle de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com uso de Presat®, 10 mg/dia; Aradois H®, 50/12,5 mg/dia; Ablok®, 100 mg/dia. Controle da diabetes melito com uso de Glifage®, 1 comprimido/dia. Controle de dislipidemia com uso de sinvastatina, 10 mg/dia. Histerectomia vaginal há 39 anos.

**Antecedentes familiares** Não soube referir afecções familiares.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Menopausa aos 50 anos de idade, sem uso de terapia hormonal no climatério.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade. Vida sexual inativa há 30 anos.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações com quatro partos normais, todos hospitalares; o maior recém-nascido (RN) nasceu com 3,8 kg. Foi realizada episiotomia mediolateral direita somente no primeiro parto. Amamentou todos os filhos até 1 ano de idade.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 130 × 90 mmHg.
- Altura: 1,83 m.
- Peso: 95 kg.
- IMC: 28,3 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem abaulamentos ou retrações, sem nodulações presentes. Expressão negativa; axila negativa. Linfonodos axilares não palpáveis.
- Abdome: Plano, flácido, palpação dolorosa da região do baixo ventre e fossas ilíacas, DB negativo e RHA presentes. Ausência de massas abdominais. Giordano negativo bilateralmente.
- OGE: Presença de extrusão total vaginal, com a cúpula vaginal distando 8 cm do introito vaginal (ver estadiamento do prolapso segundo a Padronização dos Prolapsos Genitais da Sociedade Internacional de Continência – 1996 ), ou seja, +8 pelo POP-Q (ver Capítulo 5), associada à procidência das paredes vaginais anterior e posterior. Portanto, a paciente apresentava prolapso genital estágio 4 (Figura 1) pelo POP-Q.
- Toque: Após redução do prolapso, não se observaram massas pélvicas.
- Especular: Não foi necessário, por causa da exteriorização vaginal.



**Figura 1** Prolapso de cúpula vaginal da paciente. 9

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- U1: Normal.
- Urocultura: Negativa.
- Estudo urodinâmico: Ausência de perdas urinárias até pressão de 130 cmH<sub>2</sub>O; detrusor estável; sinais de obstrução infravesical. O exame foi realizado com redução do prolapso.

### De imagem

#### *Ultrassonografia endovaginal*

- Ausência cirúrgica do útero.
- Ovários não visualizados.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Prolapso genital (prolapso de cúpula vaginal; retoenterocele).
- Obstrução infravesical.
- Obstipação intestinal.

## TRATAMENTO

A paciente foi submetida à correção cirúrgica do prolapso com fixação da cúpula vaginal por meio da técnica da sacropexia infracoccígea, utilizando faixa de polipropileno



(IVS – Tyco®) e retalho de tela de polipropileno monofilamentar de 10 × 3 cm (Gynemesh – Johnson®). Não houve intercorrências intra ou pós-operatórias.

## SEGUIMENTO

A paciente evoluiu no pós-operatório com melhora da obstipação intestinal, passando a evacuar a cada 1 a 2 dias. Não apresentou recidiva do prolapso até a última avaliação, feita após 24 meses de acompanhamento. Apresentou o estadiamento 1 de acordo com o POP-Q.

## COMENTÁRIOS

### Técnicas de tratamento do prolapso de cúpula vaginal

#### *Tratamento não cirúrgico*

Pode-se efetuar o uso de pessários intravaginais ou de anel vaginal para o tratamento de prolapso vaginal. O uso de cintas elásticas pode ajudar; porém, não mantém o órgão prolapsado totalmente dentro da pelve.

#### *Tratamento cirúrgico*

##### Técnica da fixação no ligamento sacroespinal

Essa técnica consiste em dissecar a submucosa vaginal prolapsada até a localização dos ligamentos cardinais/uterossacrais. Disseca-se digitalmente a fossa isquiorretal até a localização da espinha isquiática e a visualização do ligamento sacroespinal. Sob visão direta com válvula iluminada, procede-se com passagem de ponto de fio de Vicryl® ou Prolene® no ligamento sacroespinal, fixando a cúpula vaginal a esse ligamento. A fixação geralmente é unilateral, mais comumente realizada no ligamento sacroespinal direito, mas pode ser realizada bilateralmente.

- Vantagens: A via vaginal apresenta menor morbidade quando essa técnica é comparada às técnicas abdominais. Não utiliza materiais sintéticos na fixação, que podem gerar infecção e extrusão.
- Desvantagens: Gera mudança do eixo vaginal ipsilateral à fixação, causando dispareunia e, em alguns casos, dor pélvica crônica com irradiação para a perna, que pode permanecer durante 1 a 2 anos após a correção. Além disso, pela posteriorização da cúpula vaginal, permite herniação dos órgãos pélvicos através da parede vaginal anterior.

##### Técnica da sacrocolpofixação abdominal

Procede-se com laparotomia, geralmente à Pfannenstiel quando não há incisão prévia; segue-se à incisão prévia quando existir. Após abertura do peritônio, localiza-se a cúpula vaginal e procede-se à sua fixação nos ligamentos sacrais pré-vertebrais anteriores com a interposição de tela entre eles. Os materiais mais utilizados para fixação descritos são polipropileno mono e multifilamentar, macro e microporoso, e teflon revestido com polipropileno. Geralmente, a tela é confeccionada em “Y”, sendo que o braço único é fixa-



do nos ligamentos sacrais, e as duas pernas do “Y”, fixadas na cúpula, uma anterior e a outra posteriormente.

- **Vantagens:** A fixação abdominal permite corrigir os defeitos das paredes vaginais anteriores e posteriores, utilizando ou não materiais sintéticos para fixação. Permite uma fixação mais anatômica da cúpula vaginal, facilitando a atividade sexual, além de ser a técnica que melhor recoloca o eixo vaginal próximo a sua posição normal.
- **Desvantagens:** A laparotomia prolonga o tempo cirúrgico e a morbidade. Pacientes com muitas comorbidades associadas devem ter o tempo cirúrgico reduzido ao máximo para evitar complicações intraoperatórias. Além disso, os riscos associados à utilização de materiais sintéticos, como extrusão vaginal, infecção, migração intra-abdominal com lesão de alça intestinal, estão entre as complicações mais frequentemente descritas.

### Técnica laparoscópica

A técnica laparoscópica tem a vantagem de diminuir o tempo cirúrgico, pois não há necessidade de laparotomia. Tem as vantagens e as desvantagens da técnica laparotômica; porém, exige treinamento extensivo do médico para domínio da técnica.

### Técnica da sacropexia infracoccígea

Procede-se com a localização da submucosa vaginal e a dissecação digital em direção à fossa isquiorretal até a localização das espinhas isquiáticas bilateralmente. Introduce-se uma faixa de polipropileno monofilamentar através de um tunelizador, que é inserido lateral e posteriormente à borda anal. Fixa-se a faixa na cúpula vaginal nos ligamentos uterossacros e/ou cardinais e exterioriza-se a faixa na borda anal contralateral. Corrige-se os outros defeitos que possam aparecer no momento da cirurgia de forma sítio-específica. Traciona-se a faixa no final da cirurgia de modo que a cúpula se volte em direção ao sacro.

- **Vantagens:** As mesmas da via vaginal, como menor tempo cirúrgico, menor incisão e menor morbidade.
- **Desvantagens:** As associadas ao uso de material sintético, como extrusão da faixa e infecção.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Amreich IA. Aetiologie und operation des scheidenstumpfprolapses. Wien Klin Wochenschr 1951; 63:74-7.
2. Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapsed: a review of the literature. J Obstet Reprod Biol 2005; 119:144-55.
3. Berman IR. Sutureless laparoscopic rectopexy for procidentia. Technique and implications. Dis Colon Rectum 1992; 35(7):689-93.

4. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:10-7.
5. Kohli N, Walsh PM, Roat TW, Karram MM. Mesh erosion after abdominal sacrocolpopexy. Obstet Gynecol 1998; 92:999-1004.
6. Lane FE. Repair of posthysterectomy vaginal vault prolapsed. Obstet Gynecol 1962; 20:72-6.
7. Petros PEP. Vault prolapsed I: dynamics supports of the vagina. Int Urogynecol J 2001; 12:292-5.
8. Petros PE. Vault prolapsed II: restoration of dynamic vaginal supports by infracoccygeal sacropexy, an axial day-case vaginal procedure. Int Urogynecol J 2001; 12:296-303.
9. Richter K. Die Chirurgische anatomie des vaginaefixation sacrospinalis: ein beitrag zur operative behandlung des scheidenblindsackprolapses. Geburth Frauenheilk 1968; 28:321-7.

## Questões

**1. Qual o ponto da classificação do POP-Q que se relaciona com prolapso de cúpula?**

- a. A.
- b. B.
- c. C.
- d. D.
- e. E.

**2. Qual é a técnica de correção do prolapso de cúpula vaginal que recoloca o eixo vaginal mais próximo da posição normal?**

- a. Fixação sacroespinal.
- b. Sacrocolpofixação.
- c. Encurtamento dos ligamentos uterossacros.
- d. Sacropexia infracoccígea.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. A tela ideal para correção do prolapso de cúpula é:**

- a. Monofilamentar e microporosa.
- b. Multifilamentar e macroporosa.
- c. Multifilamentar e microporosa.
- d. Monofilamentar e macroporosa.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

# Tumor de Vagina – Cisto do Ducto de Gartner | CASO 7

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.R.S., 45 anos de idade, casada, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor no baixo-ventre há 4 meses, mais acentuada na fossa ilíaca esquerda, acompanhada de febre (38°C) e calafrios. Refere também náuseas e vômitos, com alteração do hábito intestinal. Como “pensou” em infecção urinária, tomou ciprofloxacino, com discreta melhora. No entanto, o mesmo quadro de dor e febre retornou após alguns dias. Nessa ocasião, procurou o médico, que pediu exames (ultrassonografia de abdome, colonoscopia e exame de urina), suspeitando de diverticulite. Como o primeiro exame (ultrassonografia) foi negativo, antes da colonoscopia, que diagnosticou os divertículos, a paciente foi submetida a uma ressonância magnética de abdome total e pelve, que revelou pequeno cisto (1,5 cm de diâmetro) na pelve à direita, junto à parede vaginal. Por isso, foi encaminhada ao ginecologista, após o tratamento da diverticulite.

**Antecedentes pessoais** Histerectomia total abdominal por miomas.

## EXAME FÍSICO

### Ginecológico

- Toque: Sem anormalidade (toque vaginal dirigido para a região de fundo de vagina).
- Especular: Vagina em fundo cego e presença de diminuto cisto de parede vaginal lateral direita.



## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Cisto do ducto de Gartner.
- Cisto de inclusão epidérmica.

## TRATAMENTO

O cisto encontrado na paciente era assintomático, pequeno, de parede vaginal lateral direita, por isso, não havia necessidade de tratamento ou de se realizar exame histopatológico.

## COMENTÁRIOS

### Cistos do ducto de Gartner

Os cistos do ducto de Gartner são definidos como dilatações císticas dos ductos de Wolff que permanecem na parte superior e anterolateral da vagina. Essa anormalidade pode estar associada a outras anomalias do desenvolvimento relacionadas aos ductos mesonéfricos, como ureter ectópico, comunicação com a vagina e agenesia renal ipsilateral.

Como esses cistos derivam de remanescentes ductos mesonéfricos em sua porção vaginal (Wolff), se houver uma incompleta regressão dos ductos, os cistos podem se desenvolver por causa da atividade secretória.

No início do desenvolvimento embriológico, tanto em homens como em mulheres, existem dois pares de ductos: os de Müller e os mesonéfricos. Nas mulheres, os ductos de Müller, também conhecidos como paramesonéfricos, persistem e dão origem à maior parte do trato genital, incluindo as tubas uterinas, o útero e parte da vagina. Os ductos mesonéfricos (Wolff) na mulher correm paralelos aos ductos de Müller, regridem e, em geral, desaparecem. Nos homens, por sua vez, eles persistem e formam parte do trato genital, enquanto os ductos de Müller regridem.

Portanto, os cistos do ducto de Gartner, ou cistos mesonéfricos, são cistos vaginais, em geral, pequenos e solitários, assintomáticos e, por isso, pouco notificados. Cistos gigantes são diagnosticados durante a infância e resultam da comunicação ectópica com o ureter ou colo. Existem apenas 40 casos relatados na literatura e há pouca informação sobre a recorrência de cistos gigantes em mulheres idosas. Clinicamente, são assintomáticos e raramente são descritos dispareunia ou problemas obstétricos no parto. A literatura relata apenas um cisto gigante do ducto de Gartner de  $16 \times 15 \times 8$  cm, sintomático, comprovado histologicamente, diagnosticado e confirmado por imagem (ressonância magnética).

O cisto do ducto de Gartner pode ser visualizado durante o exame especular ou sentido no toque vaginal. É comumente menor que 2 cm de diâmetro e, por transparência, arroxeados; a maioria se localiza na parede esquerda, porém pode estar atrás da vagina.

O diagnóstico diferencial entre o cisto do ducto de Müller e o de Gartner requer avaliação histoquímica ou produção de mucina, sendo definido por histopatologia.

Vários são os cistos de parede vaginal e a patogênese de muitos tipos permanece desconhecida. Em um estudo de 40 casos de cistos vaginais, foram revistos 12 cistos de Müller, 11 cistos do ducto de Bartholin, 10 casos de cistos de inclusão epidérmica, 5 casos de cistos do ducto de Gartner (12,5%), 1 cisto endometriode e um cisto não classificado. O pico de incidência, quanto à idade das pacientes, foi de 31 a 40 anos de idade, a maioria assintomática. O cisto mais relacionado a sintomas foi o cisto de Bartholin que, em geral, era acompanhado de inflamação. No recém-nascido, foram identificados cisto do ducto de Gartner, uretrocele, ureter ectópico, cistocele, rabdomiossarcoma, glândulas paravaginais e divertículo de uretra ou massas de introito. O cisto do ducto de Gartner pode ser confirmado por punção direta e injeção de contraste, o que pode mostrar comunicação com o trato genital. A ressonância magnética é a modalidade de escolha para diagnosticá-lo.

Raramente, o cisto do ducto de Gartner infecta, a não ser por trauma ao seu redor. A transformação maligna é raríssima, com uma publicação na literatura de uma mulher de 67 anos de idade com sangramento vaginal, cujo exame histológico revelou tumor de células claras.

Quando pequenos, assintomáticos e benignos, não exigem tratamento; porém, se aumentam de volume ou causam dispareunia, a excisão cirúrgica, realizada em ambulatório ou sala cirúrgica, pode ser necessária.

Na exérese, toda parede do cisto deve ser removida. A cicatrização ocorre de 2 a 4 semanas, mas as atividades físicas podem ser retomadas de 2 a 3 dias após a cirurgia. A excisão cirúrgica está frequentemente associada a sangramento, por causa da vascularização da região da vagina e da vulva. Também pode estar associada a lesões de estruturas próximas, como uretra, bexiga e ureteres, com desenvolvimento de fístulas.

Cistos de Gartner localizados próximos ao clitóris e hímen podem lesar nervos sensoriais de áreas erógenas, e a remoção de pele pode resultar em frigidez sexual ou perda da capacidade de se chegar ao orgasmo. Também podem haver dor e dispareunia. A cirurgia a *laser* pode diminuir essas complicações.

Foram descritas por Abd-Rabbo et al., em 1991, a aspiração e a escleroterapia com tetraciclina 5%, com bons resultados e sem efeitos colaterais.

A marsupialização do cisto para a vagina é um procedimento simples e minimamente invasivo.

Os cistos do ducto de Gartner são raros e devem ser considerados quando uma massa intrapélvica ou retrovesical com alteração renal ipsilateral é encontrada. Marsupializar através da vagina é simples e seguro. Além de efetiva no caso de crianças, pode substituir a excisão do cisto.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Abd-Rabbo MS, Atta MA. Aspiration and tetracycline sclerotherapy: a novel method for management of vaginal and vulval gartner cysts. Int J Gynaecol Obstet 1991, 35(3):235-7.
2. Bats AS, Metzger V, Le Freve-Belda MA, Brisa M, Lecuru F. Malignant transformation of Gartner Cyst. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(9):1655-7.
3. Binsaleh S, Al-Assiri M, Jednark R, El-Sherbing M. Gartner duct cyst simplified treatment approach. Int Urol Nephrol 2007; 39:485-7.
4. Emmons SL, Petty WM. Recurrent giant Gartner's duct cysts. A report of two cases. J Reprod Med 2001; 46(8):773-5.
5. Hagspiel KH. Giant Gartner duct cyst: magnetic resonance imaging findings. Abdom Imaging 1995; 20(6):566-8.
6. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Papakonstantinou K, Kairi-Vassilatou E, Xasiakos D. Vaginal cysts: a common pathologic entity revisited. Clin Exp Obstet Gynecol 2008; 35(1):41-4.

**Questões****1. O que são cistos do ducto de Gartner?**

- a. São cistos dolorosos e gigantes localizados na vulva.
- b. São cistos simples de vagina que facilmente se infectam.
- c. São cistos simples de vagina, em geral assintomáticos.
- d. Não ocorrem durante a infância, apenas no período reprodutivo.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

**2. Por meio de qual exame é diagnosticado o cisto do ducto de Gartner?**

- a. Ressonância magnética.
- b. Tomografia computadorizada.
- c. Exame clínico.
- d. Somente pelo exame histopatológico.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

**3. Quanto ao tratamento do cisto do ducto de Gartner, o que está errado?**

- a. Sempre operar.
- b. Excisão cirúrgica para exame anatomopatológico.
- c. Aspiração e escleroterapia com tetraciclina 5%.
- d. Marsupialização.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.



## Retoenterocele | CASO 8

Laís Junko Yassuda Yamakami

Silvia Helena Coletti

Ricardo Muniz Ribeiro

Jorge Milhem Haddad

### IDENTIFICAÇÃO

R.A.S., 60 anos de idade, branca, casada, cozinheira, natural do Paraná e residente em São Paulo há 10 anos.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** “Bola” na vagina há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere abaulamento na vagina aos esforços há 2 anos, com piora progressiva. Queixa-se de dor na vagina e dor lombar desde então. Apresenta constipação intestinal crônica e, nos últimos meses, tem necessidade de introduzir o dedo na vagina para reduzir o abaulamento e conseguir evacuar. Além disso, apresenta incômodo durante a relação sexual e tem a sensação de que sua vagina está larga.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Em uso de hidroclorotiazida e metformina. Nega cirurgias. Tabagista, fuma 1 maço por dia.

**Antecedentes familiares** Pai hipertenso e cardiopata.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Menopausa aos 48 anos de idade. Cirurgia prévia de perineoplastia há 20 anos.

**Antecedentes sexuais** Ativa sexualmente.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações e quatro partos normais. Primeiro parto domiciliar. Último parto há 25 anos. Maior recém-nascido com 3,8 kg.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 130 × 70 mmHg.
- Altura: 1,72 m.
- Peso: 97 kg.
- IMC: 32,78 kg/m².

**Ginecológico**

- Mamas: Sem alterações à inspeção estática ou dinâmica e à palpação. Descarga papi- lar ausente. Linfonodos axilares não palpados.
- Abdome: Globoso, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, DB negativo, RHA presentes e normais.
- OGE: Procidência de parede vaginal posterior estágio II (POP-Q) (Figura 1). Avaliação cuidadosa com espéculo e identificado defeito da fáschia central (ver Capítulo 5). Palpa- ção do conteúdo do prolapso: não identificada presença de alça intestinal (Figura 2).
- Toque retal: Confirmado defeito central da fáschia.
- Toque vaginal: Útero em AVF, de tamanho normal. Anexos não palpados. Sem dor à mobilização do colo.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal fisiológico.

Aa -3	Ba -3	C -5
Gh 5	Pb 1	Tvl 7
Ap 0	Bp +1	D -6

**Figura 1** POP-Q pré-operatório.

Gh: hiato urogenital; Pb: corpo perineal;

Tvl: comprimento total da vagina.



**Figura 2** Exame ginecológico: retoenterocele estágio II. 

### HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Procidência de parede vaginal posterior (retoceles): Estádio II.
- Rotura perineal.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Diabetes melito.
- Obesidade grau I.
- Tabagismo.

### TRATAMENTO

De acordo com a avaliação pré-operatória, a paciente apresentou as doenças de base bem controladas e exames pré-operatórios sem alterações. Sem contraindicação para procedimento cirúrgico.

A cirurgia proposta foi correção sítio-específica da procidência de parede vaginal posterior via vaginal e reconstrução do corpo perineal. O procedimento foi realizado sem intercorrências.

No pós-operatório, a paciente não apresentou queixas. Foi retirado o tampão, não houve sinais de sangramento vaginal e foi dada alta hospitalar.

Trinta dias após a cirurgia, a paciente continuou sem queixas. A avaliação do POP-Q no pós-operatório está na Figura 3. Os retornos da paciente em 3, 6 e 12 meses também transcorreram sem queixas e o exame físico foi mantido.



Aa -3	Ba -3	C -6
Gh 3	Pb 3	Tvl 7
Ap -3	Bp -3	D -7

**Figura 3** Avaliação do POP-Q após cirurgia.

Gh: hiato urogenital; Pb: corpo perineal;

Tvl: comprimento total da vagina.

COMENTÁRIOS

Prolapso genital é todo deslocamento caudal dos órgãos pélvicos através da vagina, podendo ocorrer em diferentes graus, quase sempre de caráter permanente. Retocele e enterocele são tipos de prolapso genital em que há herniação ou abaulamento da parede vaginal posterior por defeito da fáscia retovaginal. Na retocele, a parede anterior do reto desloca-se em direção à parede vaginal posterior. Já na enterocele são as alças intestinais de delgado que se deslocam em direção à parede vaginal posterior, havendo um defeito apical da fáscia.

Durante a vida, 11% das mulheres serão submetidas à correção de prolapso e, entre essas, quase 30% necessitarão de um segundo procedimento por recorrência. A prevalência dos defeitos da parede vaginal posterior não é conhecida; porém, Olsen et al. observaram que 76% das mulheres com prolapso genital documentado tinham retocele.

A etiologia dos defeitos da parede posterior não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que o parto vaginal é um importante fator de risco. O parto vaginal pode acarretar lesão de fáscia, musculatura e nervos pélvicos. A lesão dessas estruturas pode levar ao aumento do hiato genital e frouxidão do assoalho pélvico. Com isso, não ocorre o fechamento completo da vagina e a parede vaginal posterior é submetida a maiores gradientes de pressão durante o esforço. Além disso, constipação crônica e falta de relaxamento do assoalho pélvico estão associados a esforço excessivo, o que pode causar neuropatia periférica e, conseqüentemente, estiramento do tecido conjuntivo. Constituem-se, também, como fatores de risco a pós-menopausa e as doenças do colágeno.

O diagnóstico de prolapso genital é clínico, sendo necessário realizar exame físico cuidadoso para determinar os tipos de defeitos existentes. O exame físico é realizado com

a paciente em posição ginecológica e é utilizado um lado do espécuro para afastar a parede vaginal anterior e avaliar a parede vaginal posterior. Solicita-se à paciente que faça a manobra de Valsalva, para avaliar se há abaulamento dessa parede. Deve-se, ainda, realizar a palpação do corpo perineal, já que o defeito neste está associado ao aumento do hiato genital.

A diferenciação de retocele e enterocele pode ser feita no exame físico das seguintes formas: pela avaliação cuidadosa com espécuro, sendo visualizada herniação apical na enterocele; pela palpação do conteúdo da herniação, sendo palpadas alças intestinais na enterocele; pelo toque retal, sendo identificada a fraqueza da fásia retovaginal na retocele. É importante salientar que os dois tipos de prolapso da parede posterior podem coexistir.

O tratamento do prolapso genital é essencialmente cirúrgico. Entretanto, nos casos de prolapso assintomático, pode ser feito somente acompanhamento clínico. Além disso, há a opção do uso de pessário quando há contraindicação a procedimento cirúrgico ou quando a paciente deseja tratamento clínico.

O objetivo do tratamento cirúrgico é corrigir a anatomia, além de restaurar a função intestinal, urinária e sexual. Existem diversos tipos de cirurgia para correção de prolapso de parede posterior.

A colporrafia posterior tradicional consiste em sutura em bolsa da fásia retovaginal, associada à plicatura do músculo levantador do ânus na linha média. Nessa técnica, não são identificados os defeitos da fásia e, dessa forma, a anatomia não é restaurada adequadamente. Não obstante, apesar da melhora dos sintomas intestinais, a colporrafia tradicional está associada a maiores taxas da dispareunia no pós-operatório.

Atualmente, a técnica de escolha é a correção sítio-específica, em que se efetua a reproximação da fásia nos locais de defeito, sem realizar a plicatura do levantador do ânus. O emprego da correção sítio-específica está relacionado a índices de recorrência de 18 a 23% em seguimento médio de 12 a 18 meses, além de melhora dos índices de constipação intestinal e dispareunia. No caso de enterocele, ocorre um defeito da fásia apical, havendo, assim, necessidade de reinserir a fásia retovaginal no anel pericervical (complexo composto por colo uterino, paramétrios e ligamentos uterossacros). Em caso de rotura perineal, deve ser realizada a reconstrução do corpo perineal, baseada na aproximação dos músculos bulbocavernoso, transverso superficial do períneo e fibras do esfíncter externo do ânus bilateralmente.

Outra técnica descrita é a correção via transanal, que é mais utilizada pelos coloproctologistas.

Já o emprego de telas sintéticas para a correção de prolapso de parede posterior tem mostrado poucos benefícios. Os estudos não mostram diferença quanto às taxas de sucesso quando a correção sítio-específica e o uso de telas para este compartimento são comparados. Portanto, há preferência pela primeira em virtude das complicações associadas ao uso de telas, como infecção e extrusão.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Cundiff GW, Fenner D. Evaluation and treatment of women with rectocele: focus on associated defecatory and sexual dysfunction. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1403-21.
2. Cundiff GW, Weidner AC, Visco AG, Addison WA, Bump RC. An anatomic and functional assessment of the discreet defect rectocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1451-7.
3. Haddad JM, Barros JPF. Distopia genital. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). *Tra-tado de Ginecologia*. 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p.715-22.
4. Kenton K, Shott S, Brubaker L. Outcome after rectovaginal fascia reattachment for rectoce-le repair. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1360-4.
5. Khan MA, Stanton SL. Posterior colporrhaphy: its effects on bowel and sexual function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:882-6.
6. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically mana-ged pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 104:501-6.
7. Paraíso M, Barber M, Muir T, Walters M. Rectocele repair: a randomized trial of three sur-gical techniques including graft augmentation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1762-71.
8. Porter WE, Steele A, Walsh P, Kohli N, Karram MM. The anatomic and functional outcomes of defect-specific rectocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1353-8.
9. Sand PK, Koduri S, Lobel RW, Winkler HA, Tomezsko J, Culligan PJ. Prospective randomi-zed trial of polyglactin 310 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1357-62.
10. Segal JL, Karram MM. Evaluation and management of rectoceles. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 345-52.



## Questões

**1. Em relação ao quadro clínico referente ao caso, não se pode afirmar que:**

- a. A dor lombar deve ser investigada, uma vez que nunca é sintoma relacionado a prolapso genital.
- b. A queixa de abaulamento na vagina é muito comum e pode estar associada à dor e à pressão vaginal.
- c. Nos casos de procidência de parede vaginal posterior, muitas mulheres têm necessidade de reduzir o prolapso para iniciar ou completar a defecação.
- d. A progressão da procidência de parede vaginal posterior pode levar a aumento do hiato genital e, assim, impacto negativo na vida sexual das pacientes.
- e. O antecedente de perineoplastia prévia é compatível, já que pode haver recorrência do prolapso genital.

**2. São fatores de risco para prolapso genital, exceto:**

- a. Multiparidade.
- b. Constipação intestinal.
- c. Alcoolismo.
- d. Obesidade.
- e. Tabagismo.

**3. É possível fazer o diagnóstico diferencial entre retocele e enterocele por meio de:**

- a. Avaliação cuidadosa com espéculo.
- b. Palpação do conteúdo do prolapso.
- c. Toque retal.
- d. Estão corretas duas das alternativas anteriores.
- e. Estão corretas as alternativas *a*, *b* e *c*.



# Abdome Agudo Hemorrágico

C A S O 9

Eduardo Vieira da Motta

## IDENTIFICAÇÃO

I.N.C., 24 anos de idade, branca, solteira, estudante.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor abdominal há 1 dia.

**História pregressa da moléstia atual** Há 1 dia, a paciente sente dor de início agudo em pelve, após relação sexual. A dor apresentou-se como pontadas e, inicialmente, melhorou com o decúbito dorsal; no entanto, há cerca de 6 horas, a intensidade piorou progressivamente com comprometimento de todo abdome e irradiação lombar, além do aparecimento de náusea e de sensação de tontura e cansaço. Nega febre.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Refere uso de warfarina 10 mg/dia, por antecedente de tromboflebite em membro inferior esquerdo aos 17 anos de idade, em decorrência de mutação do fator V Leiden.

**Antecedentes familiares** Mãe diabética.

**Antecedentes menstruais** Ciclos menstruais regulares com 30 dias de intervalo e 5 dias de duração. DUM: há 17 dias.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Nega doenças ginecológicas prévias.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 18 anos de idade. Mantém parceiro fixo há 2 anos.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Preservativo.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Regular estado geral, acianótica, anictérica, hidratada, descorada (+/4).
- PA: 90 × 50 mmHg.
- Altura: 1,56 m.
- Peso: 52 kg.
- FC: 102 bpm.
- Temperatura axilar: 36,7°C.
- Ausência de linfadenomegalias ou exantemas.
- Ausculta pulmonar e cardíaca normal.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima fibroglandular.
- Abdome: Ausência de abaulamentos, circulação colateral ou retrações. Dor à palpação superficial e profunda de fossa ilíaca esquerda com descompressão brusca positiva em toda região infraumbilical. Fígado e baço não palpáveis. Giordano negativo. Ruídos hidroaéreos normais.
- OGE: Sem alterações.
- Toque vaginal: Dor à mobilização do colo uterino. Tumoração anexial esquerda dolorosa; abaulamento de fundo de saco posterior.
- Especular: Conteúdo vaginal habitual, colo epitelizado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

#### *Teste de gravidez (urina)*

- Negativo.

#### *Sedimento urinário (Tabela 1)*

- Normal.

Os exames bioquímicos estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 1 Resultados do exame de urina tipo I (jato médio)

Exames	Resultados	Valores de referência
Cor	Amarela	
Aspecto	Límpido	
pH	6,0	
Densidade	1,130	
Proteínas	< 0,05 g/L	< 0,05 g/L
Glicose	Negativo	Negativo
Corpos cetônicos	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Urobilinogênio	Positivo até 1/10	Positivo até 1/20
Células epiteliais	Algumas	
Leucócitos	6.000/mL	Até 30.000/mL
Eritrócitos	3.000/mL	Até 12.000/mL
Cilindros	Ausentes	

Tabela 2 Resultado dos exames bioquímicos

Exame	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos (milhões/mm³)	3,14	3,90 a 5,00
Hemoglobina (g/dL)	9,2	12,0 a 15,5
Hematócritos (mL erit./dL)	30,1	35,0 a 45,0
Série branca		
Leucócitos (mm³)	10.800	3.500 a 10.500
Segmentados (mm³)	7.476	1.700 a 8.000
Eosinófilos (mm³)	73	50 a 500
Basófilos	0	0 a 100
Linfócitos (mm³)	1.879	900 a 2.900
Monócitos (mm³)	110	300 a 900
PCR (mg/dL)	2,5	< 0,5
Plaquetas (mm³)	155.000	150.000 a 450.000
VHS (mm)	41	Sexo feminino (1ª hora): até 10
INR	5	0,8 a 1,2

**De imagem***Ultrassonografia pélvica por vias abdominal e transvaginal*

- Útero com medidas de  $6,5 \times 3,0 \times 2,8$  cm e  $41 \text{ cm}^3$  de volume. Miométrio homogêneo, eco endometrial de 4 mm.
- Ovário direito com medidas de  $2,7 \times 2,3 \times 1,9$  cm.
- Ovário esquerdo com medidas de  $5,5 \times 6,0 \times 4,7$  cm. Presença de formação cística de conteúdo heterogêneo com debris no interior e limites mal definidos, vascularização periférica identificada ao Doppler.
- Quantidade moderada de líquido livre em cavidade peritoneal ocupando toda pequena pelve, inclusive com líquido em espaços subfrênicos.
- Bexiga vazia com presença de balão de sonda de Foley.
- Região cecal e apendicular sem alterações.

*Laparoscopia*

O exame identificou grande quantidade de sangue em cavidade peritoneal. Após a aspiração, foi visualizado cisto ovariano hemorrágico à esquerda, com sangramento ativo. O uso de cautério bipolar permitiu o controle do ponto de sangramento sem necessidade de ooforectomia.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico sintomático**

- Hipovolemia a esclarecer (anemia aguda).
- Dor em fossa ilíaca esquerda a esclarecer.

**Diagnóstico etiológico**

- Gravidez ectópica.
- Cisto ovariano hemorrágico.
- Torção anexial.
- Rotura de vaso sanguíneo (malformação/neoplásico).

**TRATAMENTO**

A paciente apresenta dor abdominal aguda localizada em fossa ilíaca esquerda, aparentemente desencadeada por atividade sexual. Refere ciclos menstruais regulares e encontra-se no 17º dia, portanto, em período pós-ovulatório (considerando antecedentes menstruais). Apresenta importante antecedente clínico com uso de anticoagulante oral.

Clinicamente, devem-se salientar os sinais de irritação peritoneal e a tumoração anexial ao toque vaginal, além dos sinais de hipovolemia (taquicardia, hipotensão e descoramento de mucosas).

Independentemente da informação de ciclos regulares e da ausência de atraso menstrual, a probabilidade de gravidez (tópica ou ectópica) deve ser sempre considerada em



mulheres na menacme com dor abdominal aguda e com sinais de hipovolemia; portanto, o teste de gravidez é sempre mandatório.

O desencadear da dor por atividade sexual sugere que exista evento mecânico, como rotura de cistos ovarianos, gravidez ectópica (afastada pelo teste de gravidez negativo) ou vaso sanguíneo malformado, agindo como precursor.

A condição hemodinâmica desta paciente merece atenção clínica inicial. Toda avaliação em urgência deve sempre considerar a condição global da paciente, incluindo vias aéreas, ventilação e circulação.

## COMENTÁRIOS

A primeira atitude a ser tomada no caso em questão é a atenção à condição hemodinâmica, independentemente do diagnóstico etiológico. Dessa forma, é necessário o estabelecimento da via de acesso venoso calibroso com início de reposição volêmica com solução cristaloide, além da sondagem vesical de demora para monitorar o débito urinário, a fim de inferir a perfusão renal/tecidual.

O Colégio Americano de Cirurgiões classifica os quadros de anemia aguda/sangramento da seguinte forma:

- Classe 1
  - Perda de até 15% do volume sanguíneo total.
  - Habitualmente compensado pelo sangue transcapilar.
  - Sinais clínicos discretos ou ausentes.
- Classe 2
  - Perda entre 15 e 30%.
  - Sinais clínicos incluem hipotensão e taquicardia ortostáticas.
  - Vasoconstrição simpática para manter pressão arterial e perfusão.
  - Redução do débito urinário para 20 a 30 mL por hora.
  - Hipoperfusão esplâncnica pode permitir translocação bacteriana e de citocinas inflamatórias.
- Classe 3
  - Perda entre 30 e 40%.
  - Hipovolemia descompensada.
  - Resposta vasoconstritora não consegue manter pressão arterial e perfusão tecidual.
  - Hipotensão e redução acentuada do débito urinário (5 a 15 mL/h).
  - Capacidade de manter vasoconstrição sistêmica pode ser perdida e acentuar hipotensão.
- Classe 4
  - Perda > 40%.
  - Hipotensão e oligúria severas (débito urinário < 5 mL/h).
  - Alterações podem ser irreversíveis.

Essa classificação clínica permite inferir, aproximadamente, o volume de perda para orientar a reposição. Assim, pode-se considerar que esta paciente pode ser classificada como classe 2, com perda sanguínea entre 15 e 30% do peso corpóreo. Como o volume sanguíneo, em mulheres, é de aproximadamente 60 mL/kg (massa magra), nesta paciente, a volemia é de aproximadamente 3,1 L (60 mL em 52 kg). Portanto, a perda sanguínea deve estar entre 450 mL e 930 mL.

Os objetivos iniciais do atendimento de hipovolemia aguda/choque hemorrágico são evitar a hipoperfusão cardíaca, cerebral e acidose metabólica, além de permitir medidas para o controle do sangramento, mantendo a pressão arterial sistólica entre 80 e 100 mmHg (ou pressão arterial média entre 55 e 65 mmHg), com débito urinário acima de 0,5 mL/kg/h, hemoglobina acima de 8 g/dL (cada unidade de concentrado de hemácia eleva Hb entre 1 e 1,2 g/dL e o hematócrito entre 3 e 4%) e saturação de oxigênio acima de 93%.

A efetividade da reposição volêmica para repor a perda depende da solução utilizada. De maneira geral, o uso de sangue total proporciona reposição equivalente ao volume infundido; o uso de solução colóide provê reposição de 50 a 75% do volume infundido, enquanto as soluções cristalóides repõem apenas 20 a 25%.

Apesar do sangue total e do concentrado de hemácias proporcionarem reposição adequada da capacidade de transporte de oxigênio, apresentam pouco efeito na melhoria do débito cardíaco. Soluções colóides, com moléculas grandes, que se mantêm no espaço vascular (p.ex.: plasma, albumina, dextran, gelatina), melhoram o volume intravascular com incremento do débito cardíaco. As soluções com eletrólitos ou cristalóides (p.ex.: solução salina, Ringer®) apresentam extravasamento extravascular com aumento do volume intersticial e edema.

Dessa forma, é fundamental a coleta de amostra de sangue para tipagem sanguínea e reserva de concentrado de hemácia. Pelo fato de a paciente apresentar uso de anticoagulante, também pode ser necessário o uso de plasma fresco congelado.

Para o controle inicial da condição hemodinâmica, a paciente pode receber infusão de volume em 30 minutos, tanto de solução cristalóide (500 a 1.000 mL) como de solução colóide (300 a 500 mL); monitorização atenta de pressão arterial, frequência cardíaca, débito urinário e oximetria de pulso.

Com as medidas de estabilização hemodinâmica adotadas, é possível avaliar o possível agravante de qualquer condição de sangramento nesta paciente, que é o uso de anticoagulante, por meio do INR, do tempo de trombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).

O TTPA avalia todos os fatores da coagulação, exceto o FVII e o FXIII, sendo, portanto, sensível a reduções dos fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II (protrombina) e I (fibrinogênio). O exame tem utilidade na detecção de deficiências congênitas e adquiridas dos fatores da via intrínseca da coagulação, na monitoração da heparina não fracionada e na triagem de anticoagulante lúpico, além de ser usado como teste de triagem pré-operatória. Valores normais situam-se entre 25 e 41 segundos.



O tempo de protrombina (TP) consiste no tempo necessário para a formação do coágulo de fibrina após a adição de tromboplastina e cálcio ao plasma. O teste avalia o sistema extrínseco da coagulação, pois é sensível a reduções dos fatores VII, X, V, II (protrombina) e I (fibrinogênio), sendo usado na avaliação de alterações congênitas e adquiridas dos fatores dessa via da coagulação, na monitorização da anticoagulação oral e como teste de triagem pré-operatório. Valores normais estão entre 11,0 e 13,2 segundos. Na fase estável de anticoagulação oral, os indivíduos devem ser monitorados com resultados de TP expressos em INR. Na maioria dos casos de uso de anticoagulante oral, o INR tem de ser mantido entre 2,0 e 3,0.

O INR é uma relação entre o tempo de protrombina do paciente em relação a um padrão ajustado pelo Índice de Referência de Sensibilidade, de forma a prover um resultado universalmente observável segundo as normas da Organização Mundial da Saúde. O valor, por ser uma relação, não apresenta unidade de medida e deve variar entre 0,8 e 1,2. Em terapêutica de anticoagulação, o objetivo do tratamento será variável conforme a condição clínica da paciente que demandou tais medicamentos. No caso de antecedente de trombose venosa profunda, o objetivo da anticoagulação deve ser a manutenção do INR entre 2 e 3.

Em alguns serviços, a avaliação da condição de coagulação também pode ser avaliada pelo tromboelastograma, que permite a avaliação global do processo de iniciação, formação, estabilização e lise do coágulo por meio da representação gráfica do processo de formação da fibrina e da força do coágulo. As alterações viscoelásticas na formação do coágulo são registradas em um aparelho que fornece a representação gráfica do processo de polimerização da fibrina, assim como a qualidade da força do coágulo, avaliando o perfil trombótico e de sangramento e orientando a reposição de hemoderivados de forma racional e direcionada. Possui importante papel em cirurgias e transplantes hepáticos, cirurgias cardíacas, terapia intensiva, hemoterapia, trauma, obstetrícia e neurologia. Avalia os seguintes parâmetros:

- Tempo de coagulação (determina o nível de anticoagulação ou deficiência dos fatores da coagulação).
- Tempo de formação do coágulo (determina a qualidade do coágulo e a sua consistência).
- Tensão máxima do coágulo (função e número de plaquetas, do fibrinogênio e do fator XIII).
- Firmeza máxima do coágulo (determina a interação e participação da fibrina pelas plaquetas).

Auxilia também na identificação do motivo do sangramento e no direcionamento da terapia para reposição do fibrinogênio (FFP ou crioprecipitado) ou plaquetas.

Nesta paciente, o INR 5 chama a atenção para anticoagulação inadequada e necessidade de intervenção para reverter um episódio provável de sangramento.



As recomendações para conduta em pacientes com elevação do INR, acima das necessidades terapêuticas, são baseadas em observação clínica e revisões de associações médicas. Entre as opções, incluem-se a interrupção do anticoagulante, a administração de vitamina K e o uso de fatores de coagulação:

- INR inferior a 5 e sem sangramento ativo: Suspende dose do anticoagulante, monitorizar coagulação com maior frequência, com readequação da dose quando níveis desejados de INR.
- INR entre 5 e 9, sem sangramento: Suspende próximas doses e monitorizar a coagulação até retorno ao intervalo terapêutico, quando reintroduzir anticoagulante em nova dose; ou suspende próxima dose e administrar vitamina K1 por via oral (1 mg a 2,5 mg), com expectativa de redução do INR em 24 horas.
- INR acima de 9, sem sangramento significativo: Suspende anticoagulante e administrar vitamina K1 oral (5 a 10 mg), com expectativa de redução do INR em 12 a 24 horas; monitorizar coagulograma com possibilidade de nova dose de vitamina K. Reintroduzir anticoagulante quando o INR estiver em níveis adequados.
- Sangramento ativo e INR elevado: Administrar vitamina K1 (10 mg) em infusão parenteral lenta, com possibilidade de acrescentar plasma fresco congelado, concentrado de protrombina ou mesmo fator VIIa recombinante conforme a urgência da situação.

Quando possível, é preferível a administração da vitamina K1 por via oral, subcutânea ou intravenosa, por apresentar melhor eficácia na redução do INR em pacientes assintomáticos. O concentrado de protrombina contém fatores II, IX, X com baixa concentração de fator VII; o plasma fresco congelado é boa fonte de fator VII, e ambos podem reduzir rapidamente o INR.

Segundo essas recomendações, portanto, haverá necessidade de suspender o uso da warfarina e administrar vitamina K1 na dose inicial de 2,5 mg, por via oral ou parenteral com infusão lenta.

Paralelamente à estabilização hemodinâmica, o raciocínio clínico deve ser no sentido de elucidar a etiologia do provável sangramento intra-abdominal. Além de considerar a possibilidade de gravidez ectópica, o caráter agudo da dor desencadeado pela atividade sexual chama a atenção para cisto ovariano roto ou hemorrágico. Torção anexial é menos provável perante a intensidade dos eventos hemodinâmicos, assim como condições infecciosas. A idade jovem da paciente torna menos provável a possibilidade de sangramentos decorrentes de neoplasias.

Os exames laboratoriais iniciais são pouco específicos, mas é possível descartar gravidez com o beta-hCG negativo, confirmar o estado de coagulação inadequado pelo INR 5, além de identificar perda sanguínea com a hemoglobina baixa.

Diante das condições hemodinâmicas da paciente, a investigação do achado clínico de tumoração anexial ao toque vaginal pode ser mais bem realizada por ultrassono-



grafia, especialmente pela possibilidade de realização do exame na própria sala de atendimento de urgência, sem necessidade de transporte e manipulação da paciente.

A ultrassonografia confirma a presença de líquido livre peritoneal com extensão além da pelve, caracterizando moderada quantidade. Também é possível identificar a provável origem ovariana do sangramento.

Dessa forma, apesar da possibilidade de prosseguir com a investigação da natureza do líquido intraperitoneal através de culdocentese, a condição hemodinâmica instável da paciente e o volume além da pelve são suficientes para abordagem cirúrgica, tanto para o controle como para seu aspirado.

Outros exames de imagem, como radiografia simples, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, são desnecessários.

Se houver a necessidade de intervenção cirúrgica, o emprego da vitamina K e a disponibilização de plasma fresco congelado são fundamentais para realizar o procedimento de forma segura.

Em condições de instabilidade hemodinâmica, o diagnóstico etiológico é secundário pela necessidade de estabilização da paciente. O uso de ultrassonografia é prático pela possibilidade de realização do exame sem deslocamento da paciente. O diagnóstico diferencial de gravidez ectópica sempre deve ser considerado.

Confirmada a presença de líquido livre em cavidade compatível com a perda de volume observada clinicamente, a investigação e o tratamento são mais bem realizados por meio de exploração cirúrgica; a laparoscopia permite uma abordagem adequada.

A paciente recebeu infusão de vitamina K, 5 mg, no momento do atendimento na sala de emergência e nova dose na indução anestésica.

A laparoscopia identificou grande quantidade de sangue em cavidade peritoneal que, após aspirada, permitiu visualizar cisto ovariano hemorrágico à esquerda, com sangramento ativo. O uso de cautério bipolar controlou o ponto de sangramento sem necessidade de ooforectomia. A quantificação do volume de sangue aspirado permite melhor avaliação da necessidade de reposição volêmica da paciente.

Durante o período pós-operatório, o INR da paciente foi continuamente avaliado em períodos de 6 horas e encontrava-se em 4 no pós-operatório imediato e em 3 no primeiro dia pós-operatório.

A paciente recebeu alta no 4º dia de pós-operatório com INR estabilizado em 2 e readequação da dose de warfarina.

### **Cisto ovariano hemorrágico**

Cistos ovarianos funcionais podem apresentar sangramento no momento da ovulação, ou após a formação do corpo lúteo. O sangramento pode ocorrer em diferentes graus, o que determinará expressões clínicas diversas. Habitualmente, são encontrados em mulheres jovens, não usuárias de anovulatórios, em que a dor abdominal é aguda, localizada no hipogástrio ou em uma das fossas ilíacas, e ocorre no período ovulatório ou na



segunda metade do ciclo menstrual. A dor pode ser desencadeada por esforço físico ou pela atividade sexual. No início da gravidez, pode ocorrer por sangramento do corpo lúteo.

Níveis elevados de gonadotrofinas proporcionam maior risco de cistos funcionais ovarianos e de sangramentos, como ocorre na utilização de medicamentos para fertilização assistida ou na presença de doença trofoblástica. Portanto, dor abdominal aguda nessas situações sempre deve ser considerada um sinal de alerta.

Clinicamente, a palpação abdominal pode revelar sinais de peritonismo localizado em hipogástrio ou difusamente, conforme a extensão do hemoperitônio. O toque vaginal pode ser doloroso na região dos fôrnices vaginais com possibilidade de identificação do aumento do volume anexial correspondente ao ovário comprometido.

O principal diagnóstico diferencial é com gravidez ectópica, que poderá ser adequadamente realizado com a identificação de beta-hCG sanguíneo ou urinário. A imagem ultrassonográfica é de líquido livre em cavidade peritoneal na presença de aumento do volume ovariano com formação cística interna de conteúdo heterogêneo e hiperecogênico associada a sinais de sangramento, como coágulos. Eventualmente, a ressonância magnética (RNM), pela sua capacidade de diferenciar conteúdo hemático, pode ser útil no diferencial com tumores neoplásicos ovarianos, com imagem variando de hipointensa em T1 até hiperintensa em T2.

Esses cistos tendem a regredir espontaneamente com absorção do hemoperitônio. O tratamento inicial é conservador nas pacientes hemodinamicamente estáveis, com controle medicamentoso da dor, utilizando analgésicos leves, como dipirona e paracetamol, ou mesmo anti-inflamatórios não hormonais. Recomendam-se repouso nas primeiras 24 horas do diagnóstico e restrição à atividade física e sexual até a regressão do quadro. O controle clínico e ultrassonográfico pode ser realizado em 48 horas, quando houver melhora clínica.

Nas pacientes hemodinamicamente instáveis, quando o hemoperitônio se estende além da pelve, com dificuldade para controle clínico da dor ou na incerteza diagnóstica, indica-se a exploração cirúrgica, preferencialmente por via laparoscópica. O procedimento cirúrgico proporciona o controle do sangramento por cauterização do leito ovariano sangrante ou pela retirada da cápsula do cisto. O hemoperitônio deve ser aspirado e a cavidade peritoneal irrigada com solução fisiológica para a remoção de coágulos e debris teciduais. A necessidade de ooforectomia para controle do sangramento é excepcional.

Algumas mulheres apresentam cistos hemorrágicos com maior frequência e podem se beneficiar do emprego de contraceptivos hormonais anovulatórios para evitar novos episódios e procedimentos intervencionistas. No entanto, em pacientes com antecedente de coagulopatias e com contraindicação ao uso de hormônios, não há possibilidade desse tipo de abordagem. Nessas condições, em usuárias de anticoagulantes, é fundamental o controle da anticoagulação para evitar situações de risco.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Ansell J, Hirsch J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204S-33S.
2. Alonso RC, Nacenta SB, Martinez PD, Maria NI, Sanz LI, Galíndez EZ. Role of multidetector CT in the management of acute female pelvic disease. *Emerg Radiol* 2009; 16(6):453-72.
3. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidl L, Mera V, Ultori C et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:251-4.
4. Gunabushanam G, Mandal K, Lal S. Hemoperitoneum from ruptured cyst in a hyperstimulated ovary: a sonographic mimic of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Ultrasound* 2007; 35(5):281-3.
5. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(1):61-72.
6. Lambert MJ, Villa M. Gynecologic ultrasound in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3):683-96.
7. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-28.
8. Patel MD, Feldstein VA, Filly RA. The likelihood ratio of sonographic findings for the diagnosis of hemorrhagic ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 2005; 24(5):607-14.
9. Teng SW, Tseng JY, Chang CK, Li CT, Chen YJ, Wang PH. Comparison of laparoscopy and laparotomy in managing hemodynamically stable patients with ruptured corpus luteum with hemoperitoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(4):474-7.
10. Webb EM, Green GE, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(2):329-48.

## Questões

**1. Qual é a primeira atitude diante do quadro de abdome agudo hemorrágico?**

- a. Estabilizar hemodinamicamente a paciente.
- b. Identificar o agente etiológico em primeiro lugar.
- c. Indicar o acesso cirúrgico independentemente do estado hemodinâmico.
- d. Solicitar exames de imagem imediatamente.
- e. Colher tipagem sanguínea, solicitar reserva de concentrado de hemácias e submeter a paciente à cirurgia.

**2. São etiologias de abdome agudo hemorrágico, exceto:**

- a. Gravidez ectópica rota.
- b. Cisto ovariano hemorrágico.
- c. Ruptura de tumor cístico ovariano.
- d. Doença inflamatória pélvica.
- e. Ruptura de leiomioma subseroso pediculado.

**3. Qual é o melhor tratamento para abdome agudo hemorrágico?**

- a. Expectante com antibioticoterapia para evitar infecção secundária.
- b. Expectante com sintomáticos.
- c. Cirúrgico com hemostasia adequada.
- d. Cirúrgico com lavagem peritoneal.
- e. Cirúrgico apenas nos casos intensos e não responsivos ao tratamento clínico.

Eduardo Vieira da Motta

## IDENTIFICAÇÃO

A.B.C., 29 anos de idade, branca, solteira, comerciante.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor abdominal há 1 dia.

**História pregressa da moléstia atual** Há 1 dia, a paciente sente dor de início súbito em abdome, especialmente em fossa ilíaca direita, com piora progressiva e limitação à deambulação. Caracteriza a dor como “em facada”, com irradiação lombar e face medial da coxa. Nega irradiação da dor para o ânus. Refere melhora parcial da dor com a flexão da coxa direita. Nega alteração de hábito intestinal ou urinário, não apresenta náusea ou vômito.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Alérgica a dipirona. Nega cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa e diabética.

**Antecedentes menstruais** Ciclos menstruais regulares com intervalo de 30 dias e duração de 4 dias. DUM: há 6 dias.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 16 anos de idade. Corrimentos frequentes, de aspecto fluido e acinzentado, habitualmente associados a odor pronunciado.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 18 anos de idade, sem parceiro fixo. Última relação há 3 dias.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Coito interrompido.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Regular estado geral, acianótica, anictérica, hidratada.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 58 kg.
- Temperatura axilar: 38° C.
- Ausência de linfadenomegalias ou eczantemas.
- Ausculta pulmonar e cardíaca normais.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima fibroglandular.
- Abdome: Ausência de abaulamentos, circulação colateral ou retrações; dor à palpação superficial de hipogástrio e fossa ilíaca direita com sinais de irritação peritoneal (descompressão brusca positiva), limitando a palpação profunda. Fígado e baço não palpáveis. Giordano negativo.
- OGE: Pilificação adequada, ausência de secreções anômalas ou sinais de traumas.
- Toque: Dor intensa à mobilização do colo uterino, abaulamento de fórnice vaginal posterior, com dor limitando a caracterização anexial.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal fluido, acinzentado, bolhoso.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Teste de gravidez (urina): Negativo.
- Sedimento urinário: Normal.
- Exame de urina (jato médio) (Tabela 1).

Os exames bioquímicos estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 1 Resultado do exame de urina tipo I

Exames	Resultados	Valores de referência
Cor	Amarela	
Aspecto	Límpido	
pH	6,0	
Densidade	1,030	
Proteínas	< 0,05 g/L	< 0,05 g/L
Glicose	Negativa	Negativa
Corpos cetônicos	Negativos	Negativos
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinogênio	Positivo até 1/10	Positivo até 1/20
Células epiteliais	Algumas	
Leucócitos	4.000/mL	Até 30.000/mL
Eritrócitos	3.000/mL	Até 12.000/mL
Cilindros	Ausentes	

Tabela 2 Resultado dos exames bioquímicos

Exames	Resultados	Valores de referência
Eritrócitos	4,14 milhões/mm <sup>3</sup>	3,90 a 5,00 milhões/m <sup>3</sup>
Hemoglobina	12,2 g/dL	12,0 a 15,5 g/dL
Hematócrito	34,0	35,0 a 45,0
Série branca		
Leucócitos	12.930/mm <sup>3</sup>	3.500 a 10.500/mm <sup>3</sup>
Segmentados	7.930/mm <sup>3</sup>	1.700 a 8.000/mm <sup>3</sup>
Bastonetes	1.590/mm <sup>3</sup>	Até 840/mm <sup>3</sup>
Eosinófilos	219/mm <sup>3</sup>	50 a 500/mm <sup>3</sup>
Basófilos	64/mm <sup>3</sup>	0 a 100/mm <sup>3</sup>
Linfócitos	2.230/mm <sup>3</sup>	900 a 2.900/mm <sup>3</sup>
Monócitos	892/mm <sup>3</sup>	300 a 900/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	195.000/mm <sup>3</sup>	150.000 a 450.000/mm <sup>3</sup>
PCR	3,0 mg/dL	< 0,5 mg/dL
VHS	23 mm	Sexo feminino (1ª hora): até 10 mm

**De imagem***Ultrassonografia pélvica por vias abdominal e transvaginal*

- Útero com medidas de  $7,8 \times 3,5 \times 3,6$  cm e volume de  $52 \text{ cm}^3$ , com discreta lâmina líquida no interior da cavidade endometrial.
- Ovário direito não caracterizado.
- Ovário esquerdo com medidas de  $3,5 \times 4,0 \times 3,7$  cm e volume de  $26 \text{ cm}^3$ , com folículos deslocados para sua periferia.
- Presença de coleção de limites imprecisos e conteúdo heterogêneo, com debris no interior, em topografia anexial direita com medidas de  $5,1 \times 6,7 \times 4,5$  cm e volume de  $78 \text{ cm}^3$ .
- Região cecal e apendicular sem alterações.
- Pesquisa de clamídia por PCR em raspado de colo uterino: Positiva.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

**Diagnóstico sindrômico** Abdome agudo inflamatório.

**Diagnóstico etiológico**

- Apendicite aguda.
- Doença inflamatória pélvica aguda (DIPA).
- Infecção do trato urinário (pielonefrite).
- Diverticulite.

A paciente não apresenta gravidez e, clinicamente, seu quadro é de dor aguda em fossa ilíaca direita, com sinais de irritação peritoneal (descompressão brusca) e provável coleção pélvica (abaulamento de fórnice vaginal). A temperatura elevada e o regular estado geral chamam a atenção para o comprometimento sistêmico e a provável natureza infecciosa do processo.

**TRATAMENTO**

A paciente em questão recebeu o diagnóstico de abscesso pélvico com comprometimento tubo-ovariano à direita, em decorrência de DIPA.

Pacientes com diagnóstico de abscesso pélvico secundário à DIPA devem ser tratadas em regime de hospitalização com antibioticoterapia parenteral. A escolha antimicrobiana deve considerar agente que proveja cobertura para bactérias anaeróbias e Gram--negativas facultativas. Dentre as opções propostas pelo CDC, estão:

- Cefoxitina, 2 g, intravenosa (IV), a cada 6 horas e doxiciclina, 100 mg, via oral (VO), a cada 12 horas. Utilizar por até 24 horas após melhora clínica e manter doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias.
- Clindamicina, 900 mg, IV, a cada 8 horas e gentamicina (dose inicial de  $2 \text{ mg/kg}$ ),  $1,5 \text{ mg/kg}$ , a cada 8 horas. Utilizar por até 24 horas após melhora clínica e manter doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias.
- Ampicilina/sulbactam, 3 g, IV, a cada 6 horas e doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas.



Na presença de abscesso, clindamicina ou metronidazol (500 mg, IV, a cada 8 horas) com doxiciclina apresentam melhor cobertura a anaeróbios e devem ser mantidos por via oral por 14 dias nos casos de abscesso tratado inicialmente por via parenteral.

A opção, neste caso, foi pela utilização do esquema com clindamicina em função do abscesso.

A paciente apresentou melhora clínica importante nas 72 horas que se seguiram à administração dos antibióticos e foi submetida a controle ultrassonográfico do abscesso quando foi observada redução de 90% do seu volume.

A antibioticoterapia parenteral foi mantida por mais 24 horas e, então, substituída por antibioticoterapia oral a ser completada por mais 14 dias: doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas e metronidazol, 400 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias.

A paciente recebeu alta com o esquema acima descrito e retornou ao seu final para nova avaliação clínica e ultrassonográfica, quando se constatou regressão completa do abscesso. A paciente foi, ainda, avaliada em 30 e 90 dias após o tratamento com orientação para uso de preservativo e atividade sexual segura.

## COMENTÁRIOS

Considerando a topografia da dor e o achado clínico, as principais hipóteses a serem consideradas são DIPA e apendicite. A anamnese não demonstra haver sintomas relacionados ao trato gastrointestinal e a dor não apresenta caráter migratório, duas condições habitualmente associadas à apendicite aguda. Da mesma forma, não há sinais clínicos de pielonefrite (sinal de Giordano, queixa de disúria, polaciúria) ou de diverticulite (dor com irradiação anal e topografia esquerda).

A propedêutica laboratorial corrobora a natureza inflamatória e infecciosa e exclui comprometimento do trato urinário.

Diagnosticar gravidez, independentemente dos antecedentes menstruais e contraceptivos, é importante, pois pode haver a necessidade do emprego de propedêutica por imagem com uso de radiação, ou ainda indicação de medicamentos e procedimentos cirúrgicos que podem comprometê-la. Além disso, diante da confirmação de gestação, a situação deve ser considerada dentre os diagnósticos diferenciais ou como risco de efeitos colaterais, como abortamento.

O exame de sedimento urinário e a cultura auxiliam no diferencial com processos infecciosos ou inflamatórios do trato urinário. A análise do sedimento sugere a possibilidade de processos infecciosos em decorrência de leucocitúria ou de litíase por hematúria, independentemente do tempo de realização de cultura, em torno de 48 a 72 horas. Observa-se, no entanto, que a presença de processos infecciosos próximos à bexiga pode determinar aumento indireto de leucócitos urinários.

O hemograma permite avaliar estados anêmicos e condições infecciosas sistêmicas por meio do leucograma. Neste caso, a paciente apresenta discreta leucocitose com au-



mento de neutrófilos e aparecimento de bastonetes (desvio à esquerda), sugerindo processo infeccioso bacteriano.

A elevação de VHS e proteína C reativa (PCR) corrobora a informação clínica de processo inflamatório, provavelmente infeccioso.

A PCR é uma das principais proteínas de fase aguda, pois sua concentração pode aumentar precocemente de 10 a 100 vezes nas primeiras 24 horas de processos infecciosos e inflamatórios. No entanto, também está elevada em processos inflamatórios, como infarto agudo do miocárdio, ou em neoplasias. Apresenta especial papel no acompanhamento terapêutico de doenças reumáticas (p.ex., febre reumática), na qual seu reaparecimento pode sugerir reagudização do processo, e nas vasculites sistêmicas, nas quais pode servir de parâmetro para o acompanhamento do tratamento. A dosagem de PCR pode ser usada para discriminar processo infeccioso bacteriano, quando está elevada, de processo infeccioso viral, quando permanece em níveis baixos.

A VHS fica aumentada na gravidez e nos processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos. Também fica alterada em condições menos frequentes, como arterite temporal, hipergamaglobulinemias, hiperfibrinogenemia e síndrome nefrótica. Esse exame é pouco específico, porém bastante sensível para o rastreamento dessas condições e como seguimento de tratamento de algumas doenças infecciosas ou inflamatórias. A presença de anemia severa ou de alterações morfológicas nas hemácias pode dificultar a interpretação do resultado.

Apesar da maior probabilidade clínica e laboratorial do diagnóstico de DIPA, há a necessidade de excluir o diagnóstico de apendicite, com formação de abscesso apendicular, e melhor caracterizar a eventual coleção pélvica sugerida pelo exame clínico. Dessa forma, há a necessidade de propedêutica por imagem, com preferência inicial pela realização de ultrassonografia.

Portanto, dentre os diagnósticos diferenciais, o mais provável é o de DIPA, mas é necessário definir quanto à possibilidade de apendicite aguda. Assim, também para corroborar o diagnóstico de DIPA, pode-se investigar a presença de infecção por clamídia por meio de pesquisa por reação em cadeia de polimerase de raspado do canal endocervical.

O exame ultrassonográfico confirma a presença de coleção/abscesso pélvico em relação com a região anexial direita; além disso, descreve achados compatíveis com processo infeccioso dos genitais superiores, como presença de líquido no interior do endométrio, aumento do volume ovariano esquerdo em decorrência do edema estromal e deslocamento folicular à periferia. Deve-se destacar a importância da realização do exame ultrassonográfico pela via abdominal além da transvaginal. A via abdominal permite a avaliação de outras estruturas abdominais e pélvicas e, especialmente no caso da paciente A.B.C., permite estudar a região cecoapendicular.

Caso persista a dúvida quanto à natureza do abscesso, a tomografia computadorizada é útil na melhor avaliação do apêndice. Também é importante no diagnóstico di-

ferencial de diverticulite. A ressonância magnética apresenta o mesmo papel no diferencial, mas é de maior custo e menor disponibilidade, e a radiografia simples é pouco útil neste tipo de avaliação.

Em mulheres, a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* por PCR pode ser realizada em amostra de urina de primeiro jato, em raspado uretral ou em raspado de colo uterino. O raspado endocervical pode não apresentar resultado satisfatório quando houver sido utilizado creme e/ou óvulo vaginal, ducha ou lavagem vaginal, exame ginecológico com toque e/ou ultrassonografia transvaginal e relações sexuais, com ou sem uso de preservativos. Idealmente, não deve ser feito durante a menstruação.

Há cinco tipos de exames para diagnosticar as infecções causadas por *Chlamydia trachomatis*:

- Cultura em células McCoy.
- Pesquisa do DNA por reação em cadeia da polimerase.
- Imunofluorescência indireta para a detecção de anticorpos no soro do paciente.
- Imunofluorescência direta em raspado uretral ou endocervical.
- Detecção do antígeno específico em raspado endocervical ou uretral pelo método ELISA (ensaio imunoenzimático).

A sensibilidade da PCR em amostras de raspado endocervical é de 81,6 e de 87,8%, em urina, sendo que a sensibilidade com esse método foi de 100% quando foram analisados ambos materiais clínicos da mesma paciente.

A pesquisa do DNA por PCR é a técnica preconizada para o diagnóstico das uretrites e cervicites por *Chlamydia trachomatis* tanto pelo CDC dos Estados Unidos quanto pelo Ministério da Saúde do Reino Unido.

A sensibilidade da cultura alcança 66,7%, a da imunofluorescência direta, 77,8%, e a do ELISA, 64,7%, quando múltiplas culturas de uma mesma amostra são utilizadas como padrão-ouro. O teste de imunofluorescência direta está em desuso em função de sua baixa sensibilidade. A detecção de anticorpos específicos contra *Chlamydia trachomatis* tem a limitação de não diferenciar a infecção pregressa da recente, razão pela qual não está indicada como teste primário para o diagnóstico das uretrites e cervicites.

## **Doença inflamatória pélvica**

### **Anamnese**

A apresentação clínica dos casos de DIPA é ampla e variável, desde dor abdominal severa até desconforto urinário, ou mesmo assintomática. Comumente, o quadro clínico se inicia no período pós-menstrual, pois acredita-se que, nesse período, os mecanismos de controle infecciosos através do muco cervical estejam comprometidos tanto pelo fluxo menstrual como pelos níveis menores de progesterona sérica.



A dor abdominal em andar infraumbilical é o sintoma mais frequente, em cerca de 90% das pacientes sintomáticas. As características da dor são variáveis e incluem descrição de padrão em cólica, latejante, contínua, com pontadas. Pode ser bilateral ou acometer especificamente uma das fossas ilíacas. Há piora da dor com movimentação e com ato sexual. É interessante observar que há uma tendência à melhora espontânea nos casos mais leves, após 7 dias do início do quadro.

Em cerca de 75% dos casos, há antecedente de corrimento vaginal, geralmente com características de vaginose, com odor fétido e de aspecto fluido e acinzentado com ardência local. Sangramentos irregulares podem ocorrer em cerca de 40% dos casos, em muitas ocasiões, associados ao coito.

A dor, geralmente, não apresenta padrão migratório, como ocorre com a apendicite aguda. A associação com náusea e vômitos também é pouco frequente e auxilia no diferencial com apendicite. Nos casos mais severos, quando associados a abscessos, há maior frequência de febre e alterações gastrointestinais.

### *Exame físico*

Apesar de o diagnóstico de DIPA se basear em achados de história e exame físico, essas informações costumam ser pouco específicas, mesmo associados a achados laboratoriais. A sensibilidade do exame físico é próxima a 60%. Muitos quadros clínicos são atípicos e oligossintomáticos.

O exame físico revela dor abdominal infraumbilical, dor à mobilização do colo uterino e à palpação anexial. Sinais de irritação peritoneal, com descompressão brusca positiva, sugerem quadros mais severos com peritonite. Baseando-se apenas nos achados clínicos, observa-se que a dor à palpação anexial é o achado mais consistente com DIPA, enquanto a não observação de cervicite mucopurulenta reduz a probabilidade do diagnóstico. Considerando apenas a associação dos achados de dor à palpação anexial, febre e VHS elevada, Molander et al. diagnosticaram corretamente DIPA em 65% dos casos, confirmando-os por meio de laparoscopia (IC de 95%: 61 – 99).

A palpação do abdome deve ser adequadamente direcionada ao hipocôndrio direito. A identificação de discreto aumento do fígado com dor à palpação, associada ou não à icterícia, sugere peri-hepatite decorrente da infecção pélvica, ou síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, que ocorre em cerca de 4% das pacientes com DIPA moderada ou severa.

Outras doenças sexualmente transmissíveis, como sífilis, HPV e herpes, devem ser observadas e investigadas nessas pacientes por causa do perfil de risco.

Os critérios para diagnóstico da DIPA, segundo o CDC, incluem:

- Critérios mínimos (1 ou mais):
  - dor abdominal infraumbilical;
  - dor anexial ao exame pélvico;
  - dor à mobilização do colo uterino.

- Critérios adicionais (1 ou mais):
  - sinais de infecção do trato genital inferior (vulvovaginite);
  - temperatura oral acima de 101°F (38,3°C);
  - conteúdo vaginal ou secreção cervical anormais;
  - aumento de leucócitos em microscopia de conteúdo vaginal;
  - aumento da VHS;
  - proteína C reativa elevada;
  - identificação de infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*.
- Critérios definitivos:
  - biópsia endometrial compatível com endometrite;
  - ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética demonstrando tubas com conteúdo líquido ou espessamento de paredes, com ou sem líquido livre em cavidade peritoneal, ou presença de coleção tubo-ovariana, ou estudo Doppler com aumento da vascularização sugerindo processo inflamatório;
  - visualização laparoscópica direta do processo inflamatório pélvico.

A identificação de endometrite por meio de biópsia endometrial apresenta cerca de 90% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de salpingite. Apesar de ser procedimento facilmente realizável, há dependência da interpretação histopatológica e tempo para sua realização, o que torna pouco prático seu emprego na urgência. Além disso, a cultura do material também pode sofrer contaminação da flora vaginal.

### *Etiologia*

Os principais fatores de risco incluem multiplicidade de parceiros sexuais, não utilização de contracepção ou de preservativo, antecedente de doença sexualmente transmissível (DST), idade precoce de início do coito. Mulheres sem atividade sexual apresentam muito baixo risco de infecção do trato genital superior.

O dispositivo intrauterino (DIU) confere risco relativo de 2 a 3 vezes para o desenvolvimento de DIPA nos primeiros 4 meses após a inserção, reduzindo-se para o risco base a partir de então.

Os principais agentes envolvidos são:

- *Chlamydia trachomatis*: Principal agente etiológico de DIPA, bactéria de transmissão sexual e intracelular obrigatória.
- Microflora vaginal.
- *Gardnerella vaginalis*.
- *Haemophilus influenzae*.
- Bactérias entéricas Gram-negativas (*Escherichia coli*).
- *Peptococcus* sp.
- *Streptococcus agalactiae*.
- *Bacteroides fragilis* (associação com lesão tubária).



- *Neisseria gonorrhoeae*: Assim como a clamídia, é um dos principais agentes etiológicos, apesar da redução de sua frequência.
- *Mycoplasma genitalium*: Há uma crescente identificação através de PCR nas séries mais recentes, aparentemente associada a quadros oligossintomáticos e com resistência a macrolídeos.

Em algumas pacientes com DIPA, tem-se identificado o citomegalovírus (CMV), sugerindo que esse agente possa ter algum papel na etiologia da doença.

### *Diagnóstico diferencial*

Os principais diagnósticos diferenciais são:

- Tumores anexiais.
- Apendicite.
- Cervicite.
- Colecistite.
- Diverticulite.
- Gravidez ectópica.
- Endometriose.
- Rotura de cisto ovariano (hemorrágico ou não).

### *Avaliação laboratorial*

A possibilidade de gravidez deve ser considerada em todas as pacientes com dor abdominal em idade reprodutiva por causa da possibilidade de condições, como aborto séptico ou gravidez ectópica; além disso, essa condição pode influir na escolha de antibióticos e métodos propedêuticos auxiliares.

- Microscopia de conteúdo vaginal em salina e preparado com hidróxido de potássio:
  - Leucorreia: > 10 leucócitos em campo de grande aumento; > 1 leucócito para cada célula epitelial.
  - Tricomoníase e células-guia (*clue cells*).
- VHS: Não específica.
- Proteína C reativa (PCR): Não específica.
- Leucocitose.
- Identificação de gonococo por PCR.
- Identificação de clamídia por PCR.
- Sedimento urinário e cultura.

### *Propedêutica por imagem*

#### Ultrassonografia transvaginal

A ultrassonografia transvaginal (USTV) apresenta pouca sensibilidade (81%) e especificidade (78%) nos casos leves e atípicos. Os achados mais específicos incluem espessa-



mento da tuba (> 5 mm) com conteúdo líquido em seu interior e líquido livre em fundo de saco de Douglas. Coleções pélvicas com limites imprecisos e conteúdo heterogêneo e com debris são associadas a abscessos. A presença de abscessos pode passar despercebida ao exame clínico em cerca de 70% dos casos. Auxilia no diagnóstico diferencial de gravidez ectópica, cistos hemorrágicos, torção anexial, endometriose e apendicite.

A USTV permite a boa identificação do útero e dos anexos. A identificação das tubas é limitada, a menos que estejam dilatadas ou com conteúdo líquido. Por outro lado, a ultrassonografia transabdominal (USTA) complementa o exame transvaginal por permitir avaliação mais ampla das estruturas abdominais e pélvicas.

### Tomografia computadorizada

Os achados de tomografia computadorizada associados à DIPA são pouco específicos quando não há formação de coleções ou abscessos. A imagem tomográfica permite identificar a perda de planos anatômicos dos tecidos gordurosos em decorrência do edema inflamatório das diferentes fáscias pélvicas. Hidrossalpinge é observada pela identificação de estrutura tubular pélvica com conteúdo líquido, na projeção das regiões anexiais.

Abscessos tubo-ovarianos e pélvicos aparecem como massas com limites pouco precisos, irregulares e espessos, cujo conteúdo apresenta-se heterogêneo com debris; com possibilidade de estabelecer a topografia em relação aos órgãos pélvicos. Estruturas tubulares e não vasculares em projeção pélvica, adjacentes a essas coleções/massas pélvicas são sugestivas de tubas dilatadas (hidrossalpinge ou piossalpinge).

Os principais diagnósticos diferenciais para esses achados tomográficos incluem neoplasias, hematoma e endometrioma. A correlação clínica das imagens é importante.

### Ressonância magnética

Em sequência T1, a hidrossalpinge apresenta-se como imagem tubular de sinal com baixa intensidade, e em sequência T2 com alta intensidade. Nos casos de piossalpinge, observa-se espessamento das paredes dessa estrutura tubular.

### *Tratamento clínico*

Em decorrência das complicações e sequelas determinadas pela DIPA e pela baixa especificidade e sensibilidade dos critérios clínicos e laboratoriais, o CDC sugere critérios mínimos e adicionais para orientar o diagnóstico e favorece o tratamento empírico das pacientes com suspeita diagnóstica em que não haja outra condição clínica que justifique os achados.

A maioria das pacientes pode ser tratada ambulatorialmente, porém, a hospitalização deve ser considerada para aquelas cujo diagnóstico for incerto, nos casos de abscessos, gravidez associada, falha terapêutica prévia, dificuldade em tolerar regime antimicrobiano oral, náusea e vômitos associados, imunodeficiência (p.ex., HIV com baixa

contagem de CD4, uso de medicação imunossupressora) e falha em tratamento iniciado há 72 horas.

O objetivo terapêutico é o controle dos sintomas agudos, o tratamento da infecção e a prevenção de sequelas. Os regimes antimicrobianos devem ser efetivos para agentes Gram-negativos facultativos, anaeróbios, *Streptococcus*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Na presença de DIU, este deverá ser retirado após início do uso de antibiótico.

Pacientes HIV positivas parecem apresentar quadros clínicos mais severos e maior tempo para melhora clínica, independentemente da contagem de CD4.

#### Esquema ambulatorial

- Doxíciclina: 100 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias, com metronidazol, 500 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias na suspeita de vaginose bacteriana. Ceftriaxone, 250 mg, intramuscular (IM), em dose única, ou cefoxitina, 2 g, IM em dose única com 1 g de probenecide oral para cobertura de *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Esquemas parenterais

- Cefoxitina: 2 g, IV, a cada 6 horas e doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas. Utilizar por até 24 horas após melhora clínica e manter doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias.
- Clindamicina: 900 mg, IV, a cada 8 horas e gentamicina (dose inicial de 2 mg/kg) 1,5 mg/kg, a cada 8 horas. Utilizar por até 24 horas após melhora clínica e manter doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas por 14 dias.

Na presença de abscesso, clindamicina ou metronidazol com doxíciclina apresentam melhor cobertura a anaeróbios e devem ser mantidos por via oral por 14 dias nos casos de abscessos tratados inicialmente por via parenteral.

O tratamento clínico permite a resolução de cerca de 80% dos abscessos pélvicos por DIPA. Nos casos sem resolução, o tratamento cirúrgico pode ser necessário ou mesmo a drenagem guiada por ultrassonografia ou tomografia computadorizada.

#### Tratamento cirúrgico

A culdocentese, ou punção do fundo de saco vaginal posterior, permite coletar material da cavidade peritoneal e estabelecer o diagnóstico diferencial conforme suas características, como pus, sangue ou líquido seroso. Atualmente, tem sido pouco empregada como medida diagnóstica, pois os exames de imagem proporcionam melhor acurácia diagnóstica. No entanto, é procedimento a ser considerado quando houver restrição de recursos, assim como pode ser terapêutica quando do esvaziamento da coleção ou instalação de dreno, associada à terapêutica antimicrobiana parenteral.



Atualmente, os métodos de imagem não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também proporcionam a possibilidade de tratamento por meio de punções e de instalação de drenos. A drenagem de abscessos pélvicos guiada por ultrassonografia apresenta eficácia superior a 90%, reduzindo a necessidade de cirurgia. Nesse procedimento, recomenda-se iniciar antibioticoterapia parenteral com algum dos esquemas propostos pelo CDC. O procedimento pode ser realizado através da via abdominal ou transvaginal, conforme a melhor localização para acesso da punção; nesse sentido, o uso do Doppler identifica possíveis vasos sanguíneos no trajeto da agulha. A antisepsia pode ser realizada com solução de clorexedine e a punção da coleção deve ser monitorada até o completo esvaziamento. Quando o conteúdo for espesso/viscoso, é possível injetar solução salina a 0,9% para irrigar o espaço e facilitar seu aspirado por completo. Realiza-se controle de imagem em 2 a 3 dias, ou a critério clínico, conforme evolução da paciente. Nos casos em que houver melhora clínica e ainda persistir pequena coleção, esta pode ser novamente puncionada e esvaziada. Por outro lado, nos casos com piora clínica e/ou recidivas de coleções maiores, deve-se reconsiderar a abordagem cirúrgica.

Também é possível a instalação de drenos no momento da punção de forma a permitir a drenagem continuada ou mesmo a irrigação da coleção. Esses drenos devem ser retirados sob controle ultrassonográfico, preferencialmente, para certificação do esvaziamento completo da cavidade abscedada.

O material obtido deve ser encaminhado para estudo citológico e microbiológico.

Pacientes que não apresentem melhora clínica, ou piores, no intervalo de 72 horas do início da terapêutica parenteral, devem ser reavaliadas quanto ao diagnóstico e consideradas para laparoscopia diagnóstica e terapêutica.

A laparoscopia permite a avaliação direta da cavidade peritoneal, estabelecendo o diagnóstico e investigando diferenciais, como apendicite. É considerada o padrão-ouro no diagnóstico da DIPA ao identificar edema e hiperemia tubária, exsudato inflamatório na superfície e nas fímbrias. No entanto, também apresenta falha diagnóstica, pois avalia os órgãos genitais apenas externamente.

Além do diagnóstico, podem-se realizar intervenções como drenagem de coleções, coleta de líquido livre purulento na cavidade peritoneal ou na superfície hepática. A coleta desse material permite cultura e identificação dos agentes específicos. O aspirado e a drenagem de coleções, a irrigação e a retirada de exsudato inflamatório aparentemente previnem sequelas como aderências. No entanto, os achados não se correlacionam diretamente com a gravidade da doença. O procedimento laparoscópico proporciona menor possibilidade de lesões iatrogênicas dos tecidos manipulados inflamados.

A laparotomia pode ser necessária em razão da não resposta ao tratamento clínico ou drenagem das coleções, inclusive com possibilidade de salpingo-ooforectomia e histerectomia.



### *Seguimento*

A maioria das pacientes apresenta melhora clínica em até 72 horas do início da terapêutica medicamentosa. No entanto, caso persistam febre ou dor abdominal e pélvica, outras hipóteses diagnósticas devem ser consideradas e o tratamento reavaliado, incluindo a possibilidade de intervenção cirúrgica, preferencialmente laparoscópica.

Os contatos sexuais nos 60 dias que antecederam o diagnóstico devem ser avaliados clinicamente e tratados.

### *Complicações*

Abscessos tubo-ovarianos ocorrem em cerca de 15% das pacientes com DIPA, que devem ser hospitalizadas para tratamento.

Cerca de 25% das pacientes com DIPA apresentam sequelas como dor pélvica crônica, gravidez ectópica e infertilidade.

## **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bjartling C, Osser S, Johnsson A, Persson K. Clinical manifestations and epidemiology of the new genetic variant of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 2009; 36(9):529-35.
2. Gift TL, Gaydos CA, Kent CK, Marrazzo JM, Rietmeijer CA, Schillinger JA. The program cost and cost-effectiveness of screening men for *Chlamydia* to prevent pelvic inflammatory disease in women. *Sex Transm Dis* 2008; 35(11 Suppl):S66-75.
3. Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2005; (193):1323-30.
4. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007; 44(7):953-60.
5. Meirik O. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception* 2007; 75(6 Suppl):S41-7.
6. Mugo NR, Kiehlbauch JA, Nguti R, Meier A, Gichuhi JW, Stamm WE et al. Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4):807-12.
7. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):761-9.
8. Ness RB, Smith KJ, Chang CC, Schisterman EF, Bass DC. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm Dis* 2006; 33(3):137-42.
9. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL et al. The Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 186:929-37.

10. Risser WL, Risser JM, Benjamins LJ, Feldmann JM. Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in adolescents who have pelvic inflammatory disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(3):179-80.
11. Ross JD. Is *Mycoplasma genitalium* a cause of pelvic inflammatory disease? *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(2):407-13.
12. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1):53-60.
13. Skidmore S, Horner P, Mallinson H. Testing specimens for *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2006; 82(4):272-5.
14. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59(RR-12):1-110.

## Questões

### 1. São etiologias de abscesso pélvico, exceto:

- a. Gravidez ectópica rota.
- b. Apendicite aguda.
- c. Doença inflamatória pélvica aguda.
- d. Diverticulite aguda.
- e. Infecção do trato urinário (pielonefrite).

### 2. Qual é o melhor tratamento para abscesso pélvico com comprometimento tubo-ovariano?

- a. Expectante.
- b. Antibioticoterapia domiciliar com doxiciclina.
- c. Antibioticoterapia domiciliar com cefoxitina.
- d. Antibioticoterapia hospitalar com cefoxitina e doxiciclina.
- e. Antibioticoterapia hospitalar com ampicilina.

### 3. São exames para diagnosticar infecção por *Chlamydia trachomatis*, exceto:

- a. Cultura em células McCoy.
- b. Pesquisa do DNA por reação em cadeia da polimerase.
- c. Imunofluorescência indireta para a detecção de anticorpos no soro do paciente.
- d. Imunofluorescência direta em raspado endocervical.
- e. Citologia oncológica cervicovaginal.





# Torção Anexial | CASO 11

Eduardo Vieira da Motta

## IDENTIFICAÇÃO

S.A., 26 anos de idade, negra, solteira, estudante.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor abdominal há 2 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Há 2 dias, a paciente sente dor de início súbito em abdome na região de fossa ilíaca direita em cólica contínua e com piora progressiva, sem irradiação. Refere melhora discreta quando em decúbito para o lado da dor. Desde o começo do quadro, apresentou inapetência com náusea e um episódio de vômito. Refere que há 3 meses tem dor eventual, de pequena intensidade no mesmo local com melhora com uso de paracetamol. O quadro atual começou a partir de atividade sexual, quando interrompeu o ato sexual por dor aguda. Nega febre medida ou sintomas urinários.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Refere uso de paracetamol para controle de cólica menstrual. Nega cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Pai hipertenso.

**Antecedentes menstruais** Ciclos menstruais regulares com intervalo de 28 dias e duração de 5 dias. DUM: há 10 dias.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Início da atividade sexual aos 17 anos de idade. Mantém parceiro fixo há 1 ano. Nega doenças ginecológicas prévias.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Uso de contraceptivo hormonal oral combinado há 4 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, acianótica, anictérica, hidratada.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,58 m.
- Peso: 49 kg.
- FC: 72 bpm.
- Temperatura axilar: 36,7°C.
- Ausência de linfadenomegalias ou eczantemas.
- Ausculta pulmonar e cardíaca normais.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima fibroglandular.
- Abdome: Ausência de abaulamentos, circulação colateral ou retrações; dor à palpação superficial e profunda de fossa ilíaca direita com descompressão brusca positiva. Fígado e baço não palpáveis. Giordano negativo. Ruídos hidroaéreos normais.
- OGE: Sem alterações.
- Toque: Dor à mobilização do colo uterino e à palpação da região anexial direita, com aumento do volume sugerindo presença de tumoração dolorosa, fundos de saco vaginais livres.
- Especular: Conteúdo vaginal habitual, colo epitelizado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Teste de gravidez (urina): Negativo.
- Sedimento urinário: Normal.
- Exame de urina (jato médio) (Tabela 1).

Os resultados dos exames bioquímicos estão na Tabela 2.

Tabela 1 Resultado do exame de urina tipo I

	Resultado	Valores de referência
Cor	Amarela	
Aspecto	Límpido	
pH	6,0	
Densidade	1.030	
Proteínas	< 0,05 g/L	< 0,05 g/L
Glicose	Negativa	Negativa
Corpos cetônicos	Negativos	Negativos
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinogênio	Positivo até 1/10	Positivo até 1/20
Células epiteliais	Algumas	
Leucócitos	5.000/mL	Até 30.000/mL
Eritrócitos	1.000/mL	Até 12.000/mL
Cilindros	Ausentes	

Tabela 2 Resultado dos exames bioquímicos

	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	4,14 milhões/mm³	3,90 a 5,00
Hemoglobina	13,2 g/dL	12,0 a 15,5
Hematócrito	34,0	35,0 a 45,0
Série branca		
Leucócitos	6.800/mm³	3.500 a 10.500/mm³
Segmentados	4.430/mm³	1.700 a 8.000/mm³
Bastonetes	1.590/mm³	Até 840/mm³
Eosinófilos	183/mm³	50 a 500/mm³
Basófilos	0/mm³	0 a 100/mm³
Linfócitos	1.557/mm³	900 a 2.900/mm³
Monócitos	625/mm³	300 a 900/mm³
Plaquetas	255.000/mm³	150.000 a 450.000/mm³
PCR	4,5 mg/dL	< 0,50 mg/dL
VHS	34 mm	Sexo feminino (1ª hora): até 10 mm



**De imagem***Ultrassonografia pélvica por vias abdominal e transvaginal*

- Útero com medidas de  $6,8 \times 3,1 \times 2,8$  cm e volume de  $46 \text{ cm}^3$ . Miométrio homogêneo, eco endometrial de 4 mm.
- Ovário direito com medidas de  $4,5 \times 4,0 \times 5,7$  cm e presença de formação cística de conteúdo homogêneo e discretos debris no interior com paredes regulares e espessas.
- Ovário esquerdo com medidas de  $2,7 \times 2,3 \times 1,9$  cm.
- Discreta quantidade de líquido livre em cavidade peritoneal.
- Bexiga de conteúdo anecoide e paredes regulares, meatos ureterais pérvios.
- Região cecal e apendicular sem alterações.
- Complementado estudo com Doppler não evidenciou alteração de padrão vascular na periferia do cisto observado no ovário esquerdo, sem identificar o pedículo vascular do órgão.

*Radiografia simples de abdome*

Distribuição normal de alças intestinais, ausência de ar na cavidade peritoneal, discreta opacificação em região de fossa ilíaca direita; ausência de imagem negativa de apêndice ou fecálito.

*Laparoscopia*

A laparoscopia identificou torção anexial direita com edema e congestão vascular de todo o anexo.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico sintromico**

- Dor em fossa ilíaca direita a esclarecer.

**Diagnóstico etiológico**

- Gravidez ectópica.
- Salpingite aguda.
- Apendicite.
- Rotura de cisto anexial.
- Torção anexial.

**TRATAMENTO**

A paciente em questão é usuária de contraceptivo hormonal oral, sem atraso menstrual, e apresenta dor abdominal aguda. Apesar da baixa probabilidade de gravidez, o teste é sempre mandatório na avaliação de mulheres com dor abdominal aguda em idade fértil. Clinicamente, seu quadro é de dor em fossa ilíaca direita desencadeada por atividade sexual e associada a sintoma gastrointestinal de inapetência, náusea e vômito, porém,

sem febre. O fato de a dor ser desencadeada pela atividade sexual permite inferir algum agravo ao órgão genital em decorrência da mecânica sexual, como rotura de cisto, gravidez ectópica (afastada pelo teste de gravidez negativo) ou vaso sanguíneo; e de lacerações vaginais.

A associação com sintomas gastrointestinais merece atenção para a possibilidade da origem do agravo se relacionar ao trato digestivo e como principal hipótese a apendicite aguda ou mesmo obstrução intestinal. A falta de distensão abdominal com ruídos hidroaéreos normais e sem antecedente cirúrgico que proporcionasse brida para causar hérnia ou aderências internas reduz a probabilidade de obstrução intestinal. A ausência de febre e a estabilidade hemodinâmica reduzem a probabilidade de quadros sépticos importantes ou sangramentos, respectivamente.

Um antecedente significativo é a descrição de dor semelhante em menor intensidade nos meses prévios e a posição antálgica de decúbito para o lado da dor.

Considerando a topografia da dor e o achado clínico, as principais hipóteses a serem consideradas são abscesso pélvico (salpingite aguda ou apendicite), cisto ovariano roto e torção anexial. Dor pélvica não migratória, porém acometendo fossa ilíaca direita e associada a sintomas gastrointestinais, como náusea e vômitos, apresenta probabilidade de apendicite aguda, obstrução intestinal e, em menor frequência, a doença inflamatória pélvica aguda (DIPA). No entanto, a ausência de febre e o caráter agudo secundário à movimentação, no caso, atividade sexual, sugerem rotura de cisto ovariano ou de gravidez ectópica, ou ainda torção anexial.

A possibilidade de gravidez deve ser sempre considerada em pacientes em idade reprodutiva, independentemente de atraso menstrual ou referência a uso de contraceptivo. O teste de gravidez é, portanto, obrigatório.

A propedêutica laboratorial é pouco específica, sugerindo apenas processo inflamatório em decorrência da elevação da VHS e da proteína C reativa (PCR).

O hemograma permite avaliar estados anêmicos e condições infecciosas sistêmicas por meio do leucograma, o que não ocorreu neste caso.

O principal diagnóstico diferencial neste caso é o de apendicite e obstrução intestinal, apesar da ausência de febre e do hemograma não infeccioso. Existe a possibilidade de DIPA, mas não corroborada pela ausência de sinais infecciosos vulvovaginais ou mesmo características epidemiológicas de parceiro único e uso de contraceptivo hormonal oral. Doenças anexiais, como cisto e torção, devem ser incluídas no diferencial.

Dessa forma, a realização de radiografia simples de abdome e exame ultrassonográfico pélvico e abdominal é necessária.

A radiografia simples exclui obstrução intestinal. O exame ultrassonográfico descreve formação cística em ovário direito sem evidência de comprometimento da irrigação sanguínea pelo estudo Doppler, porém sem caracterização específica do pedículo vascular.



Esses achados não caracterizam processo infeccioso anexial ou de apêndice e não são específicos para torção anexial. Da mesma forma, pode-se avaliar a não ocorrência de rotura de cisto ovariano ou hemorragias.

A realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética pode acrescentar pouco ao diagnóstico, a não ser pela melhor caracterização da natureza do cisto ovariano, sendo que a ressonância apresenta melhor sensibilidade para identificação de padrão de irrigação do órgão. Se houvesse maior suspeição para obstrução intestinal, a tomografia poderia ser útil.

No caso em questão, o exame de imagem não permitiu confirmar o diagnóstico, apesar de reduzir a possibilidade de processos infecciosos como apendicite ou DIPA.

Dessa maneira, em virtude da severidade da dor, há necessidade de prosseguir na investigação e a melhor forma é por meio de laparoscopia diagnóstica para visualização direta dos órgãos pélvicos e abdominais.

A laparoscopia identificou torção anexial direita com edema e congestão vascular de todo o anexo. Por meio da manobra de distorção gradual, observam-se melhora do edema e recuperação da irrigação com recuperação da vitalidade do tecido. Completada a distorção, a cavidade pélvica é irrigada com solução salina aquecida para favorecer a recuperação da irrigação sanguínea.

O cisto ovariano é identificado e excisado, com preservação do ovário. A patência da tuba é avaliada pela cromotubagem com azul de metileno.

A paciente recebeu alta no segundo dia pós-operatório com total melhora do quadro de dor e preservação de ambos os ovários.

## COMENTÁRIOS

### Torção anexial

A torção anexial é pouco frequente, mas determina dor abdominal aguda e severa, respondendo por cerca de 3% dos atendimentos cirúrgicos de emergência em ginecologia. Infelizmente, por não apresentar sinais clínicos e propedêuticos específicos e poder ter evolução clínica insidiosa, o tratamento pode ser postergado com prejuízo ao anexo comprometido.

### *Fisiopatologia*

A torção do anexo parece se associar a aspectos do desenvolvimento do órgão, como tubas excessivamente longas ou mau desenvolvimento da mesossalpinge. Em cerca de 50% dos casos de torção, observa-se a presença de tumores ovarianos ou cistos paraovarianos ou paratubários, o que sugere seu efeito de massa na rotação do anexo como um todo ou parcialmente. Habitualmente, essas tumorações anexiais apresentam diâmetro acima de 6 cm.

Durante a gravidez, o desenvolvimento do corpo lúteo gravídico e o deslocamento proporcionado pelo útero em crescimento podem favorecer a torção desse anexo. Em



mulheres submetidas à estimulação ovariana para tratamento de fertilidade, o maior volume do órgão também favorece a torção durante e por toda a gravidez.

A maior frequência de acometimento do anexo direito sugere que o cólon descendente talvez reduza a mobilidade anexial esquerda e reduza o risco de torção.

O tumor dermoide é o mais frequentemente associado a torções, enquanto neoplasias malignas ou inflamatórias apresentam menor risco em função de processos aderenciais. Pacientes submetidas à cirurgia pélvica apresentam maior risco de torção, em decorrência da formação de aderência ao redor das quais possa se fazer o processo.

A principal complicação é o retardo no diagnóstico, determinando necrose das estruturas envolvidas e a necessidade de salpingo-ooforectomia. No entanto, o diagnóstico precoce permite a preservação dessas estruturas, especialmente em pacientes mais jovens. É interessante observar que há recorrência do quadro, especialmente durante a gestação.

A maioria dos casos ocorre em pacientes jovens no início da menacme, com mais de 70% dos casos acometendo mulheres com idade inferior a 30 anos de idade, mas também pode acometer mulheres na pré-menarca e na pós-menopausa.

### *Avaliação clínica*

#### **Anamnese**

Classicamente, o quadro de torção anexial é de dor abdominal aguda, severa, em topografia de fossa ilíaca, com piora progressiva. Pode ser associada a exercício físico ou à atividade sexual, quando supõe-se que a movimentação do corpo tenha proporcionado momento de rotação do anexo.

Em alguns casos, a torção pode ser parcial ou mesmo desfazer-se naturalmente, ocasionando melhora espontânea do quadro, porém com episódios de piora. Raramente, a dor é de menor intensidade. O padrão de irradiação é para região lombar e face medial da coxa ipsilateral ao anexo comprometido. Conforme a progressão da isquemia tecidual, pode haver sinais de peritonite e referência à dor bilateral. A maioria das pacientes apresenta náusea e vômitos associados, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com condições gastrointestinais, especialmente apendicite aguda. Febre é pouco comum e ocorre quando há necrose tecidual do anexo comprometido.

#### **Exame físico**

Os achados de exame físico são pouco específicos e variáveis conforme o grau de acometimento do anexo.

Dor à palpação abdominal é o achado mais frequente, porém com intensidade variável e dependente do grau de irritação peritoneal. O toque vaginal pode identificar dor à palpação anexial, com aumento do seu volume, em cerca de 90% dos casos. Sinais de peritonite ocorrem nos casos de isquemia e necrose avançada do anexo comprometido.

### Diagnóstico diferencial

- Apendicite.
- Doença diverticular.
- Endometriose.
- Isquemia mesentérica.
- Obstrução intestinal.
- Neoplasia ovariana.
- Abscesso tubo-ovariano.
- Litíase renal.
- Neoplasia intestinal.
- Gravidez ectópica.
- Infecção urinária.

### Propedêutica complementar

A possibilidade de gravidez e suas complicações deve ser sempre considerada em pacientes com dor abdominal em idade reprodutiva.

Testes laboratoriais podem ser úteis na avaliação de outras hipóteses diagnósticas, pois são pouco específicos para torção anexial.

Exames relacionados a processos inflamatórios, como VHS, PCR e leucograma, podem estar alterados. Investigação de infecção genital por clamídia ou gonococo auxilia no diagnóstico diferencial de doença inflamatória, assim como exame de sedimento urinário avalia alterações infecciosas ou litíase urinária.

### Propedêutica por imagem

A ultrassonografia é o método de avaliação inicial em pacientes com dor abdominal aguda, especialmente na região pélvica. Nos casos de torção comprometendo o ovário, este aparece com volume aumentado em decorrência do edema pelo comprometimento da sua drenagem venosa e linfática. Nessa situação, o edema estromal ovariano desloca os folículos para sua periferia. Se presentes, pode-se observar neoplasia ou cistos.

O estudo Doppler pode melhorar a acurácia diagnóstica, identificando a torção do pedículo vascular (sinal do redemoinho). Entretanto, apresenta limitação em virtude da dupla irrigação ovariana – artéria ovariana e ramo da artéria uterina –, além das fases iniciais do processo em que não há envolvimento arterial, apenas venoso e linfático.

A identificação de fluxo sanguíneo ovariano central corrobora a viabilidade do anexo para ser preservado.

O estudo de Auslender et al. observou que o melhor prognóstico para preservação do ovário ocorria quando havia fluxo arterial e venoso ou apenas arterial.

A tomografia computadorizada permite identificar o maior volume anexial decorrente da torção, mas sem avaliação do fluxo sanguíneo. Seu principal papel está em avaliar diagnósticos diferenciais relacionados a neoplasias ovarianas.



## Tratamento

O controle clínico da dor pode ser realizado com analgésicos opioides ou dipirona. Como habitualmente essas pacientes apresentam vômitos, é necessária a hidratação parenteral e o emprego de antieméticos. Sinais clínicos de processos infecciosos sistêmicos, como decorrentes de pielonefrite ou apendicite, devem ser adequadamente investigados, como determinação de temperatura e condição hemodinâmica.

A realização de laparoscopia é útil tanto para confirmação diagnóstica como para estabelecer diagnósticos diferenciais, como apendicite e DIPA. Confirmada a torção anexial, é possível o tratamento conservador através de sua distorção quando houver viabilidade tecidual. Nesses casos, eventuais neoplasias anexiais devem ser excisadas. A pexia do anexo junto ao ligamento redondo ou o encurtamento do ligamento útero-ovárico são controversos, mas devem ser considerados nos casos de torção idiopática sem processos neoplásicos associados.

Nos casos de necrose tecidual evidente e peritonite associada, realiza-se a retirada do anexo ou da parte comprometida.

## Complicações

- Infecção.
- Peritonite.
- Sepses.
- Aderências.
- Dor pélvica crônica.
- Infertilidade.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Alonso RC, Nacenta SB, Martinez PD, Maria NI, Sanz LI, Galíndez EZ. Role of multidetector CT in the management of acute female pelvic disease. *Emerg Radiol* 2009; 16(6):453-72.
2. Auslender R, Shen O, Kaufman Y, Goldberg Y, Bardicef M, Lissak A et al. Doppler and gray-scale sonographic classification of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(2):208-11.
3. Canning DA. Ovarian torsion: to pex or not to pex? Case report and review of the literature. *J Urol* 2005; 173(4):1364.
4. Galinier P, Carfagna L, Delsol M, Ballouhey Q, Lemasson F, Le Mandat A et al. Ovarian torsion. Management and ovarian prognosis: a report of 45 cases. *J Pediatr Surg* 2009; 44(9):1759-65.
5. Hasson J, Tsafrir Z, Azem F, Bar-On S, Almog B, Mashiach R et al. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):536.e1-6.



6. Huang TY, Lau BH, Lin LW, Wang TL, Chong CF, Chen CC. Ovarian cyst torsion in a toddler. *Am J Emerg Med* 2009; 27(5):632.e1-3.
7. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(1):61-72.
8. Lambert MJ, Villa M. Gynecologic ultrasound in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3):683-96.
9. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(3):459-63.
10. Webb EM, Green GE, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(2):329-48.

## Questões

### 1. São diagnósticos diferenciais de torção anexial, exceto:

- a. Gravidez ectópica.
- b. Apendicite aguda.
- c. Rotura de cisto anexial.
- d. Salpingite aguda.
- e. Leiomioma submucoso.

### 2. São complicações da torção anexial, exceto:

- a. Aderências pélvicas.
- b. Infertilidade.
- c. Dor pélvica.
- d. Peritonite.
- e. Ciclos menstruais alongados (espaniomenorreicos).

### 3. São exames para detectar torção anexial:

- a. Ultrassonografia com Doppler colorido.
- b. Hemograma completo e coagulograma.
- c. Imunofluorescência indireta para a detecção de anticorpos no soro do paciente.
- d. Citologia oncológica cervicovaginal e colposcopia.
- e. VHS e urina tipo I.

## Violência Sexual | CASO 12

Eduardo Vieira da Motta

Carlos Alberto Diegoli

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

P.C., 19 anos de idade, branca, solteira, estudante.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente trazida desacordada ao pronto-socorro por membros da família, que a encontraram próximo à residência. Vítima de agressão física.

**História pregressa da moléstia atual** De acordo com os acompanhantes, a paciente foi encontrada há 1 hora próximo ao local de moradia em área desabitada com vestimentas rasgadas, mãos atadas com corda (retirada no momento do encontro) e sinais de abuso sexual genital. Não relatam indícios do eventual agressor ou elementos de agressão, como objetos ou armas. Acompanhantes não sabem informar sobre a possibilidade de gravidez ou uso de contracepção. Negam uso conhecido de medicação ou doenças de base. Negam antecedente de gravidez e parto.

### EXAME FÍSICO

#### Geral

- Bom estado geral, corada, acianótica, anictérica, hidratada.
- PA: 120 × 70 mmHg.
- FC: 92 bpm (circulação hemodinamicamente estável; respiração espontânea e confortável; vias aéreas livres).
- Temperatura axilar: 36,5°C.

- Exame neurológico com pupilas isocóricas e foto-reflexo normal; reflexos periféricos normais; força mantida.
- Presença de escoriações leves em face direita; sinais de escoriação profunda em ambos os punhos.
- Impressão geral: Sem sangramento ativo ou trauma cranioencefálico; vestes rasgadas.
- Escala de Glasgow: 13 (abertura ocular ao comando verbal 3; resposta motora obedece a comandos 6; resposta verbal desorientada e conversando 4). Traumatismo leve.

### Ginecológico

- Mamas: Apresenta sinal de mordedura em mamilo direito e hematoma subjacente.
- Abdome: Ausência de abaulamentos, circulação colateral ou retrações; palpação limitada pela falta de colaboração da paciente, mas aparentemente não doloroso. Ruídos hidroaéreos presentes e normais. Fígado e baço não palpáveis.
- OGE: Discreta laceração superficial em fúrcula, com 1 cm de extensão endereçando apenas a mucosa, sem sinais de sangramento ativo; hematoma comprometendo todo o grande lábio direito, sem extensão ao canal vaginal. Ânus sem laceração ou hematoma.
- Toque vaginal unidigital: Útero de volume normal e anexos não dolorosos.
- Especular: Conteúdo vaginal fluido, esbranquiçado, sugestivo de esperma; colo epiteliado.

### TRATAMENTO

A paciente foi vítima de agressão física com sinais de violência sexual, sem condições de obtenção de história clínica, a não ser pelos acompanhantes. A ação médica inicial tem como objetivo avaliar a necessidade de manobras de reanimação por meio das condições de ventilação e circulação da paciente (ABC do atendimento ao traumatizado, sendo A de *airway*/vias aéreas; B de *breathing*/respiração; e C de *circulation*/circulação) e sua condição neurológica. Neste caso, utilizou-se a escala de Glasgow para traumas, tendo em vista a violência envolvida.

A paciente encontrava-se neurológica e hemodinamicamente estável, sem sinais de sangramento ativo ou evidente. Partindo dessa estabilidade clínica inicial, é possível acomodá-la em ambiente com maior privacidade e prosseguir com o exame clínico e na obtenção de dados de história pelos acompanhantes.

A avaliação da paciente deve prosseguir com relato em prontuário de todas as condições do atendimento, como hora de chegada, avaliação clínica inicial; aspectos gerais da paciente, como sua vestimenta e sinais de violência, acompanhantes, descrição detalhada do exame clínico geral e genital, inclusive com utilização de desenhos e esquemas para melhor caracterização das lesões. O exame ginecológico deve ser detalhado e incluir a inspeção da região anal. Havendo sinais de lacerações e traumas anais, pode ser necessária a avaliação por proctologista.



A obtenção de informação a partir de acompanhantes deve ser cuidadosa, registrando-se os nomes dos informantes. Todas as observações devem ser adequadamente registradas.

Neste caso, foi possível concluir que a paciente se encontrava hemodinamicamente estável e sem risco imediato de vida, porém com sinais de agressão física e de violência sexual, incluindo mama (mordedura no mamilo) e genital externo (laceração superficial de mucosa e hematoma de grande lábio). O exame ginecológico também permitiu identificar e coletar material vaginal compatível com esperma.

Deve-se, como conduta inicial, manter a paciente em observação para melhor avaliação da condição emocional e permitir que possa ser entrevistada em momento oportuno.

A seguir, no caso em questão, foi feita a antissepsia dos ferimentos corpóreos, mamário e genital. Por se tratar de ferimento pequeno e superficial, não houve necessidade de sutura da laceração de mucosa vaginal. Especial atenção foi dada à antissepsia da mordedura de mamilo, pelo risco maior de infecção secundária. Os hematomas de mama e vulva podem ser controlados com compressas frias ou bolsa de gelo.

O material de conteúdo vaginal deve ser coletado em papel filtro para ser utilizado na identificação do agressor. Outras amostras podem ser coletadas para pesquisa de doenças sexualmente transmissíveis (DST), especificamente clamídia, neisseria e tricomonas por meio de exame a fresco e de pesquisa por reação em cadeia da polimerase (PCR).

Apesar da possibilidade de gravidez em todas as mulheres vítimas de violência sexual, a realização de teste laboratorial para gravidez não é obrigatória inicialmente, tendo em vista que as medidas profiláticas podem ser instituídas mesmo sem essa informação.

A realização de exames de imagem complementares deve ser indicada apenas em condições suspeitas de sangramentos intra-abdominais ou para avaliação de hematomas e lacerações genitais ou proctológicas extensas; ou, ainda, quando houver achado clínico não compatível com a história (p.ex.: aumento de volume abdominal).

Exames laboratoriais serão indicados pela condição clínica, como hematócrito e tipagem sanguínea na instabilidade hemodinâmica. Em pacientes estáveis, como a deste caso, recomenda-se sorologia para sífilis, HIV e hepatites B e C. A realização de hemograma e transaminases hepáticas é necessária para o seguimento de quimioprofilaxia de HIV.

## **Evolução**

Após 30 minutos do atendimento, a paciente apresentou condições para ser entrevistada. Se as condições emocionais permitirem, o médico pode questionar sobre as circunstâncias do evento e os tipos de agressão que sofreu, se conhecia ou tem condições de identificar o agressor, e a sequência temporal do ocorrido.

Antecedentes clínicos e menstruais, uso de contraceptivos e medicamentos devem ser caracterizados. Neste caso, a paciente não apresentou antecedentes pessoais e familiares significativos, relatou ciclos menstruais regulares sem uso de contraceptivos e última menstruação havia 10 dias. Havia 3 meses da última relação sexual.

Não sabia seu estado vacinal para tétano e hepatite B e não conhecia o agressor.

### **Conduta**

As lacerações de tecido apresentavam risco para tétano, e a profilaxia, nesses casos, deve ser instituída, inicialmente, apenas com vacina.

A paciente foi orientada a receber anticoncepção de emergência com levonorgestrel 1,5 mg, dose oral única.

A profilaxia de DST foi realizada com penicilina benzatina 2.400.000 UI, IM, dose única (para sífilis); azitromicina 1,0 g, via oral (VO), dose única (para clamídia, cancro mole); ofloxacina, 400 mg, VO, dose única (para gonorreia); metronidazol, 2 g, VO, dose única (para tricomonas).

Por não ter conhecimento do estado vacinal, foi iniciado tratamento para hepatite B com a primeira de três doses da vacina e aplicação de imunoglobulina humana anti-hepatite B na dose de 0,06 mL/kg intramuscular (IM). É importante aplicar a vacina e a imunoglobulina em locais distintos para não interagirem e perderem a eficácia.

Apesar de ainda controversos, a quimioprofilaxia para HIV, a exposição a espermatozoides e ferimentos em mucosa são critérios utilizados na sua indicação. A paciente foi orientada quanto aos efeitos colaterais e a necessidade de seguir o protocolo de uso dos medicamentos pelo período de 4 meses e aceitou. Assim, foi proposto o esquema com zidovudina (AZT), 300 mg (inibidor da transcriptase reversa), 1 comprimido a cada 12 horas; lamivudina (3TC), 150 mg (inibidor da transcriptase reversa), 1 comprimido a cada 12 horas; nelfinavir (NFV), 750 mg (inibidor da protease), 1 comprimido a cada 8 horas.

A paciente recebeu alta com orientação de seguimento ambulatorial e acompanhamento psicológico e do serviço social; também foi orientada para a possibilidade de registrar Boletim de Ocorrência Policial.

### **COMENTÁRIOS**

#### **Atendimento de mulheres vítimas de violência sexual**

O atendimento de mulheres vítimas de abuso sexual necessita que todas suas etapas apresentem responsável profissional habilitado para elaboração de entrevista, registro das informações, exame clínico e ginecológico, exames complementares e acompanhamento psicológico. Além disso, os serviços de saúde devem estar aptos para internações hospitalares e realização de intervenções médicas, especialmente as emergenciais cirúrgicas. Esse atendimento deve ser realizado de maneira humanizada e acolhedora para garantir o respeito à paciente em sua situação específica, além de garantir a credibilidade e a



confidencialidade necessárias. Todos os processos da atenção médica e psicológica devem ser esclarecidos e a paciente respeitada em sua autonomia para aceitá-los.

Estupro é o ato de constranger a mulher, de qualquer idade ou condição, à conjunção carnal, por meio de violência ou grave ameaça; isto difere do atentado violento ao pudor, que consiste em constranger alguém mediante violência ou grave ameaça, com a prática de ato libidinoso sem conjunção carnal.

O registro em prontuário apresenta importância documental e deve ser o mais completo possível, indicando local, dia e hora aproximada da violência sexual; tipo de violência sexual sofrida; forma de constrangimento utilizada; tipificação e número de agressores; forma de encaminhamento.

### **Aspectos legais**

A notificação de casos de violência contra a mulher é compulsória segundo a Lei n. 10.778, de 24 de novembro de 2003; e se envolver crianças ou adolescentes menores de 18 anos de idade, a suspeita ou confirmação de abuso sexual deve ser obrigatoriamente comunicada ao Conselho Tutelar ou à Vara da Infância e da Juventude, conforme artigo 13 do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990.

O profissional médico não apresenta impedimento legal ou ético para prestar o atendimento necessário a estas mulheres, o que inclui o exame ginecológico e a prescrição de medidas de profilaxia, tratamento e reabilitação. A recusa injustificada à assistência da pessoa que sofre violência sexual pode ser caracterizada como omissão segundo o artigo 13, § 2º do Código Penal, não cabendo a alegação de objeção de consciência.

A paciente pode lavrar o Boletim de Ocorrência Policial em delegacia e prestar depoimento ou, ainda, submeter-se a exame pelos peritos do Instituto Médico Legal (IML), conforme encaminhamento a partir da autoridade policial, após o atendimento clínico. Os peritos do IML também podem realizar o laudo pela análise do prontuário médico, além da perícia.

O Boletim de Ocorrência Policial serve ao registro do ato da violência e como comunicação à autoridade policial para instaurar inquérito e investigação; por outro lado, o laudo do IML serve como documento para prova criminal. Esses documentos não são necessários para a realização do atendimento em serviços de saúde.

### **Anamnese e exame físico**

A história deve ser obtida, preferencialmente, por meio de entrevista direta com a paciente, mas, quando não for possível, por meio de acompanhantes. As circunstâncias da agressão devem ser caracterizadas quanto ao local, à hora e às circunstâncias, respeitando as limitações emocionais da situação. Os antecedentes clínicos, obstétricos e ginecológicos, como uso de medicamentos, cirurgias, doenças prévias, ciclos menstruais, sexuais e anticoncepção, devem ser investigados.



O exame físico deve ser completo e sistematizado desde a aparência e as características das vestimentas. A inspeção geral permite identificar sinais de lesões e traumatismos em regiões não genitais; e o exame ginecológico permite descrever as condições dos órgãos genitais e de lesões associadas. Amostras do conteúdo vaginal devem ser coletadas em papel filtro para identificação de espermatozoides, além de coleta de material para investigação microbiológica. O toque vaginal não necessita ser realizado, respeitando a situação da paciente. Havendo necessidade de inspeção mais cuidadosa de canal vaginal e anal, o exame pode ser realizado sob sedação.

Hematomas e lacerações devem ser descritos quanto à localização, ao tamanho e às estruturas envolvidas. Todas as lesões clinicamente identificadas devem ser adequadamente descritas no prontuário médico, com possibilidade do emprego de desenhos ou representações esquemáticas. É possível a utilização de documentação fotográfica das lesões, que deve ser anexada ao prontuário.

### **Anticoncepção de emergência**

Em cerca de 5% dos casos de violência sexual, ocorre gravidez indesejada, justificando a indicação de contracepção emergencial em mulheres em idade reprodutiva e que não estejam utilizando método reconhecidamente eficaz, como contracepção hormonal, dispositivo intrauterino (DIU), implantes e injetáveis. A eficácia é tanto melhor quanto mais precocemente utilizada, preferencialmente nas primeiras 72 horas, mas pode ser eficaz mesmo empregada até 5 dias do evento, porém com maior índice de falha.

As duas opções mais utilizadas são:

- Levonorgestrel, como primeira escolha:
  - 0,75 mg de levonorgestrel/por comprimido (2 comprimidos, VO, dose única ou 1 comprimido, VO, a cada 12 horas);
  - 1,50 mg de levonorgestrel/por comprimido (1 comprimido, VO, dose única).
- Método de Yuzpe, como segunda escolha:
  - Contraceptivo hormonal combinado com 50 mcg de etinilestradiol e 250 mcg de levonorgestrel/por comprimido (2 comprimidos, VO, a cada 12 horas ou 4 comprimidos, VO, dose única);
  - Contraceptivo hormonal combinado com 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel/por comprimido (4 comprimidos, VO, a cada 12 horas ou 8 comprimidos, VO, dose única).

A via vaginal pode ser utilizada para esses medicamentos em pacientes que apresentem estados clínicos de inconsciência. O levonorgestrel apresenta maior eficiência e menos efeitos colaterais, comparativamente ao uso combinado com etinilestradiol dos contraceptivos hormonais que podem ocasionar náusea e vômito e interferir com antirretrovirais, como o nelfinavir e o ritonavir. Em pacientes com suspeita de gravidez inicial ou com contraindicação a etinilestradiol, a preferência é pelo levonorgestrel. O DIU, como contracepção de emergência, não está indicado pelo risco de infecção.

A contracepção de emergência apresenta taxa de sucesso de 75% e índice de Pearl de 2%.

### Profilaxia de DST

A possibilidade de infecção por DST depende do tipo de violência sofrida, da área de contato (vaginal, anal ou oral), da presença de lacerações teciduais, do número de agressores, da idade da mulher e de condições clínicas prévias. Grávidas e crianças apresentam maior suscetibilidade. O risco de pelo menos uma infecção por DST em casos de violência sexual pode ser superior a 50%.

A profilaxia visa a atingir agentes mais prevalentes, como gonorreia, sífilis, clamídia, tricomoníase e cancro mole. A indicação independe da presença ou da gravidade das lesões físicas e da idade. Apesar do maior benefício quando iniciada precocemente, não existe tempo específico para a profilaxia das DST não virais. Amostras de material vaginal e de endocérvice devem ser coletadas para pesquisa por meio de exame a fresco, coloração de Gram, cultura e pesquisa por PCR desses agentes.

Os principais esquemas para quimioprofilaxia de DST não virais incluem as seguintes associações:

- Adultos e adolescentes (acima de 45 kg de peso corpóreo):
  - Penicilina benzatina 2.400.000 UI, IM, dose única (sífilis).
  - Azitromicina 1,0 g, VO, dose única (clamídia, cancro mole).
  - Ofloxacina 400 mg, VO, dose única (gonorreia).
  - Metronidazol 2 g, VO, dose única (tricomonas).
- Crianças e adolescentes (menos de 45 kg de peso corpóreo):
  - Penicilina benzatina (50 mil UI/kg - dose máxima: 2,4 milhões UI) em dose única.
  - Ceftriaxona, 125 a 250 mg, IM, em dose única.
  - Azitromicina (20 mg/kg – dose máxima de 1 g) em dose única.
  - Metronidazol (15 mg/kg/dia) por 7 dias.

Em gestantes, não se utilizam quinolonas e evita-se o emprego do metronidazol no primeiro trimestre. O metronidazol e outros derivados imidazólicos podem apresentar interações medicamentosas importantes com ritonavir.

### Profilaxia para hepatite B

Mulheres com esquema vacinal completo contra hepatite B não necessitam de reforço ou do uso de imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB); porém, a profilaxia deve ser administrada quando não houver conhecimento do *status* vacinal, ou este for duvidoso. A realização de exames complementares sorológicos não é necessária para iniciar a profilaxia da hepatite B, mas deve ser colhido material para estabelecer o perfil sorológico necessário ao seguimento. Além da vacina em 3 doses, recomenda-se a aplica-



ção de IGHAHB na dose de 0,06 mL/kg intramuscular em sítio de administração diverso ao da vacina.

Gravidez e lactação não são contraindicações para imunização.

### **Profilaxia da infecção pelo HIV**

A infecção pelo HIV em decorrência de violência sexual pode atingir cerca de 3%, conforme a série estudada, risco superior ao observado em outras formas de exposição sexual (heterossexual) ou com acidentes perfurocortantes entre profissionais de saúde. Os riscos de transmissão se associam ao tipo de violência sofrida, à área de contato (vaginal, anal ou oral), à presença de lacerações teciduais, ao número de agressores, à idade e às condições clínicas prévias; além das condições de carga viral e estado da doença do agressor. A profilaxia do HIV com antirretrovirais em situações de violência sexual ainda não apresenta estudos definitivos que assegurem seus benefícios de maneira clara.

Indica-se sua realização quando não se conhece a condição sorológica do agressor e deve ser indicada nas 72 horas que seguem a agressão. Caso seja possível identificar que o agressor não apresente HIV, a profilaxia não precisa ser realizada ou pode ser suspensa caso já tenha sido instituída.

Quando o agressor for reconhecidamente HIV positivo, a profilaxia deve ser instituída e, caso este encontre-se em tratamento, o esquema deve considerar quais os fármacos em uso. Nesses casos, a supervisão por infectologista permite adequar e escolher o melhor esquema.

A quimioprofilaxia deve ser administrada no prazo de até 72 horas do contato sexual e os medicamentos mantidos por 4 semanas consecutivas. O esquema mais utilizado é a combinação de 3 medicamentos:

- Zidovudina (AZT), 300 mg (inibidor da transcriptase reversa), 1 comprimido a cada 12 horas.
- Lamivudina (3TC), 150 mg (inibidor da transcriptase reversa), 1 comprimido a cada 12 horas.
- Nelfinavir (NFV), 750 mg (inibidor da protease), 1 comprimido a cada 8 horas.

Em crianças, a profilaxia deve considerar aspectos como condições de HIV do agressor (portador do vírus, viciado em drogas, presidiário), número de agressores múltiplos, lacerações genitais ou coito anal e ansiedade da mãe ou familiares. A combinação mais aplicada nesses casos é a seguinte:

- AZT, 90 a 180 mg/m<sup>2</sup>, a cada 8 horas (máximo de 600 mg/dia).
- 3TC, 4 mg/kg, a cada 12 horas (máximo de 150 mg a cada 12 horas).
- NFV, 30 mg/kg, a cada 8 horas (dose máxima de 750 mg a cada 8 horas) ou RTV, 350 a 400 mg/m<sup>2</sup>, a cada 12 horas (dose máxima de 600 mg a cada 12 horas).



### Seguimento

No momento do atendimento inicial, deve ser coletado sangue para avaliação de DST e seguimento, além de amostra de conteúdo vaginal. O teste de HIV deve ser feito após aconselhamento e consentimento. Nas pacientes que receberão quimioprofilaxia para HIV, é necessária a realização de hemograma e enzimas hepáticas (transaminases).

Sugere-se que sejam realizadas sorologias para:

- Sífilis (VDRL ou RSS) – admissão, 6 semanas e 3 meses.
- Anti-HIV – admissão, 6 semanas, 3 meses e 6 meses.
- Hepatite B – admissão, 3 meses e 6 meses.
- Hepatite C – admissão, 3 meses e 6 meses.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília, 2004. Série Manuais, n. 46.
2. Delmanto C. Código penal comentado. Rio de Janeiro: Renovar, 2002.
3. Estatuto da criança e do adolescente. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado, 1993.
4. Ministério da Saúde. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes: norma técnica. 2.ed. Atualizada e ampliada. Brasília, 2005.
5. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-12):1-110.

## Questões

**1. A notificação de casos de violência sexual é:**

- a. Compulsória.
- b. Aleatória.
- c. Desnecessária.
- d. Ilegal.
- e. Ao acaso.

**2. Como deve ser o comportamento do profissional médico diante de violência sexual?**

- a. Não há impedimento legal ou ético para prestar o atendimento necessário às mulheres, incluindo exame ginecológico e prescrição de profilaxia, tratamento e reabilitação.
- b. A paciente não deve ser examinada antes do exame pericial.
- c. A paciente não deve ser examinada antes do boletim de ocorrência realizado na delegacia.
- d. A paciente deve ser encaminhada para o infectologista em regime ambulatorial.
- e. Não se deve realizar qualquer exame ginecológico ou prescrição em qualquer condição.

**3. A anticoncepção de urgência pode ser feita com:**

- a. Levonorgestrel 0,75 mg (dois comprimidos).
- b. Dispositivo intrauterino com cobre.
- c. Dispositivo intrauterino com levonorgestrel.
- d. Implante com levonorgestrel.
- e. Injetável com medroxiprogesterona.

## Dor Pélvica Crônica | CASO 13

Paula Zulian Fagundes  
Luiz Flávio Cordeiro Fernandes  
Sergio Podgaec  
Maurício Simões Abrão

### IDENTIFICAÇÃO

P.L.O., 27 anos de idade, casada, advogada, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor diária em baixo ventre há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com queixa de dor em baixo ventre eventual há 4 anos, com piora progressiva há 2 anos, quando se tornou diária. Escala analógica de dor (EAD): 8. No início, apresentava melhora com analgésicos simples e, atualmente, apresenta melhora parcial com uso de anti-inflamatórios não hormonais. Refere dispareunia de penetração e profundidade (EAD: 6), dismenorreia leve (EAD: 2) e nega alterações urinárias e intestinais cíclicas. Refere piora da dor pélvica quando carrega objetos pesados ou caminha muito.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Hábito intestinal normal. Nega disúria ou urgência miccional.

**Antecedentes pessoais** Sem doenças prévias, sem cirurgia anterior. Em uso de analgésicos e anti-inflamatórios quase diariamente. Há 6 meses, iniciou acompanhamento com psiquiatra por quadro de ansiedade e depressão.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade, ciclos irregulares nos primeiros 2 anos. Iniciou uso de anticoncepcional oral combinado aos 17 anos de idade. Ciclos menstruais regulares com intervalo de 30 dias e duração de 5 dias; volume discretamente aumentado. Atualmente, sem desejo reprodutivo e em uso de anticoncepcional hormonal oral.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 16 anos de idade; parceiro fixo. Nega DST.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,66 m.
- Peso: 85 kg.

Ginecológico

- Abdome: Plano, flácido, RHA +, indolor à palpação, ausência de visceromegalias. Dor à palpação de região lombar paramediana bilateralmente.
- Toque: Útero móvel, indolor à mobilização, anexos direito e esquerdo sem alterações. Dor à palpação de parede vaginal posterolateral bilateralmente.
- Especular: Mucosa vaginal trófica, conteúdo fisiológico, colo epitelizado, orifício puntiforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os resultados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais

Exame	Resultado	Valores de referência
CA-125	25	
Beta-hCG	Negativo	
Urina 1	Sem alterações	
Urocultura	Negativa	
FSH (mUI/mL)	7,0	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	3,0	2,2 a 6,8
Estrogênio	50	

(continua)

Tabela 1 Exames laboratoriais (continuação)

Exame	Resultado	Valores de referência
Prolactina (ng/mL)	7,0	
Colesterol total	205	
HDL	55	
LDL	131	
Triglicérides	162	
Hemoglobina	14,0	
Hematócrito	38%	
Plaquetas	230.000	

De imagem

Ultrassonografia transvaginal (Figura 1)

- Normal (sem sinais de endometriose ou outras afecções).
- Zona juncional normal.
- Eco endometrial: 8 mm.
- Útero: 102 cm³.
- OD: 8,6 cm³.
- OE: 7,9 cm³.



Figura 1 Ultrassonografia transvaginal normal.



*Ressonância nuclear magnética de pelve (Figuras 2 a 6)*

- Normal (sem sinais de endometriose ou outras afecções patológicas).
- Zona juncional normal.
- Eco endometrial: 8 mm.
- Útero: 110 cm<sup>3</sup>.
- OD: 8,2 cm<sup>3</sup>.
- OE: 8,5 cm<sup>3</sup>.

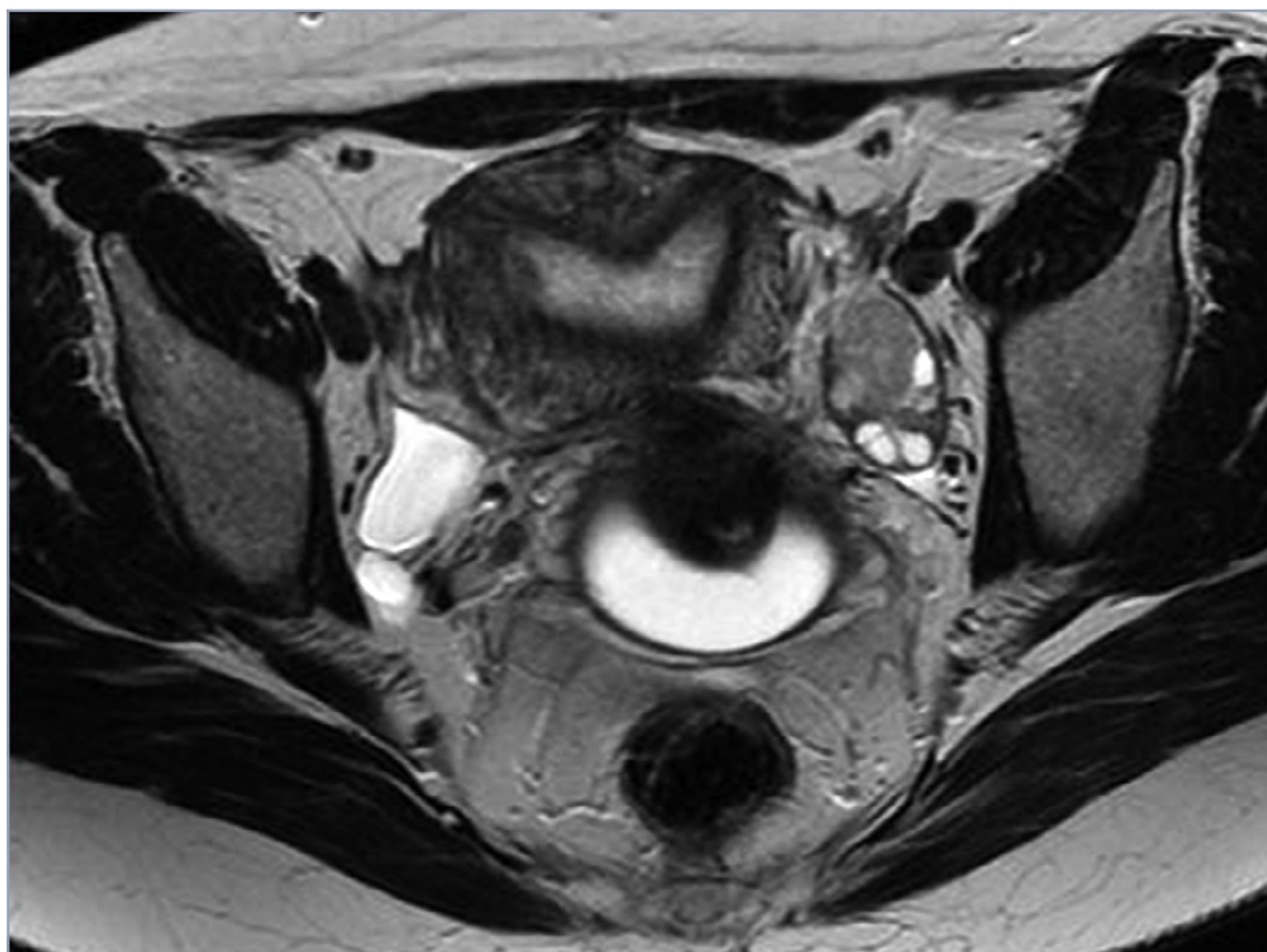
**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico sintomático**

- Dor pélvica crônica (dor miofascial).
- Depressão.
- Ansiedade.

**Diagnóstico etiológico**

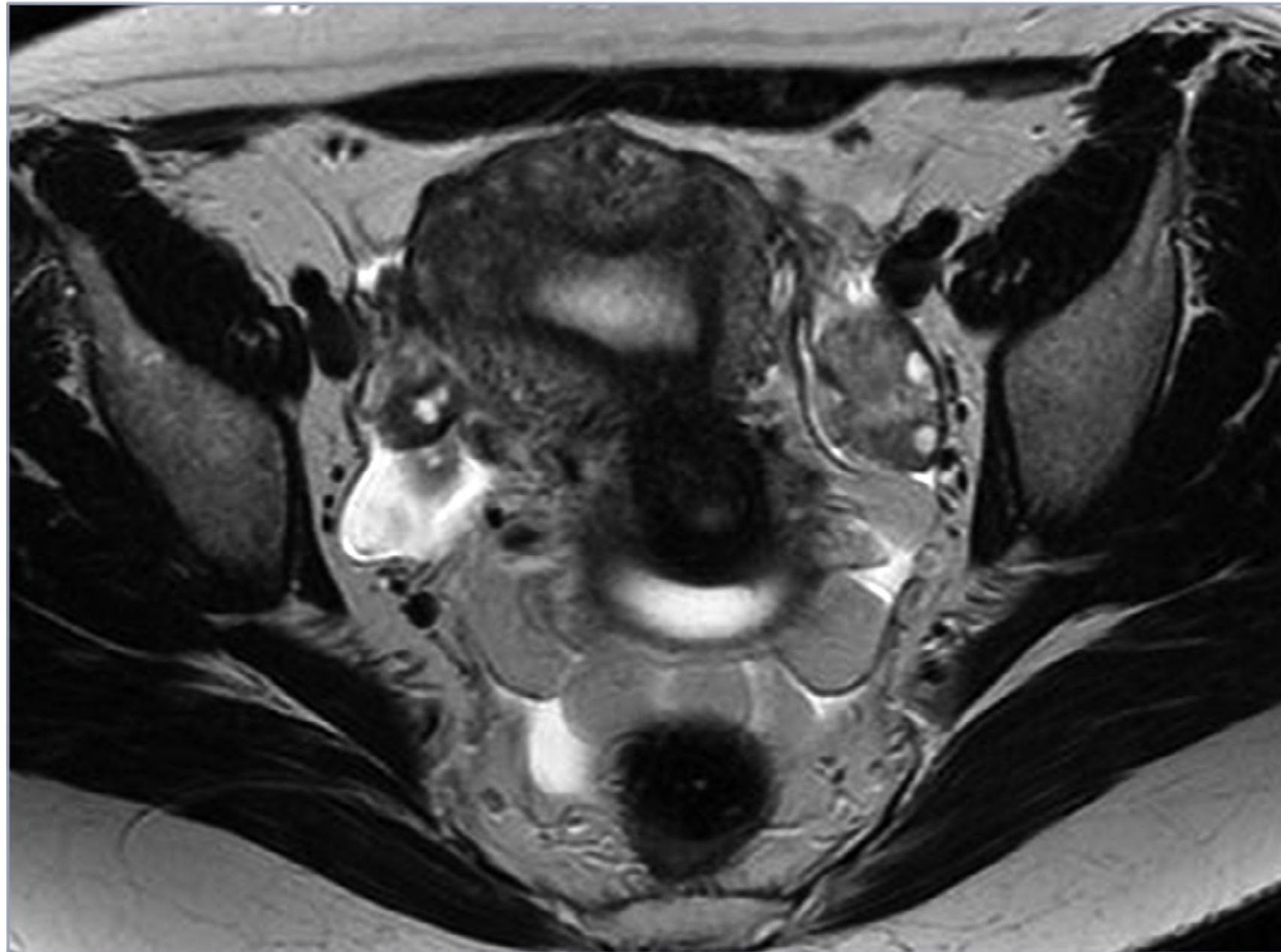
- Lesão muscular

O diagnóstico de dor miofascial é realizado por meio do exame físico, em que se encontram pontos-gatilho com a palpação da musculatura que mimetizam a dor, excluindo-se doenças que poderiam desencadear tal quadro, como endometriose e doença inflamatória pélvica.

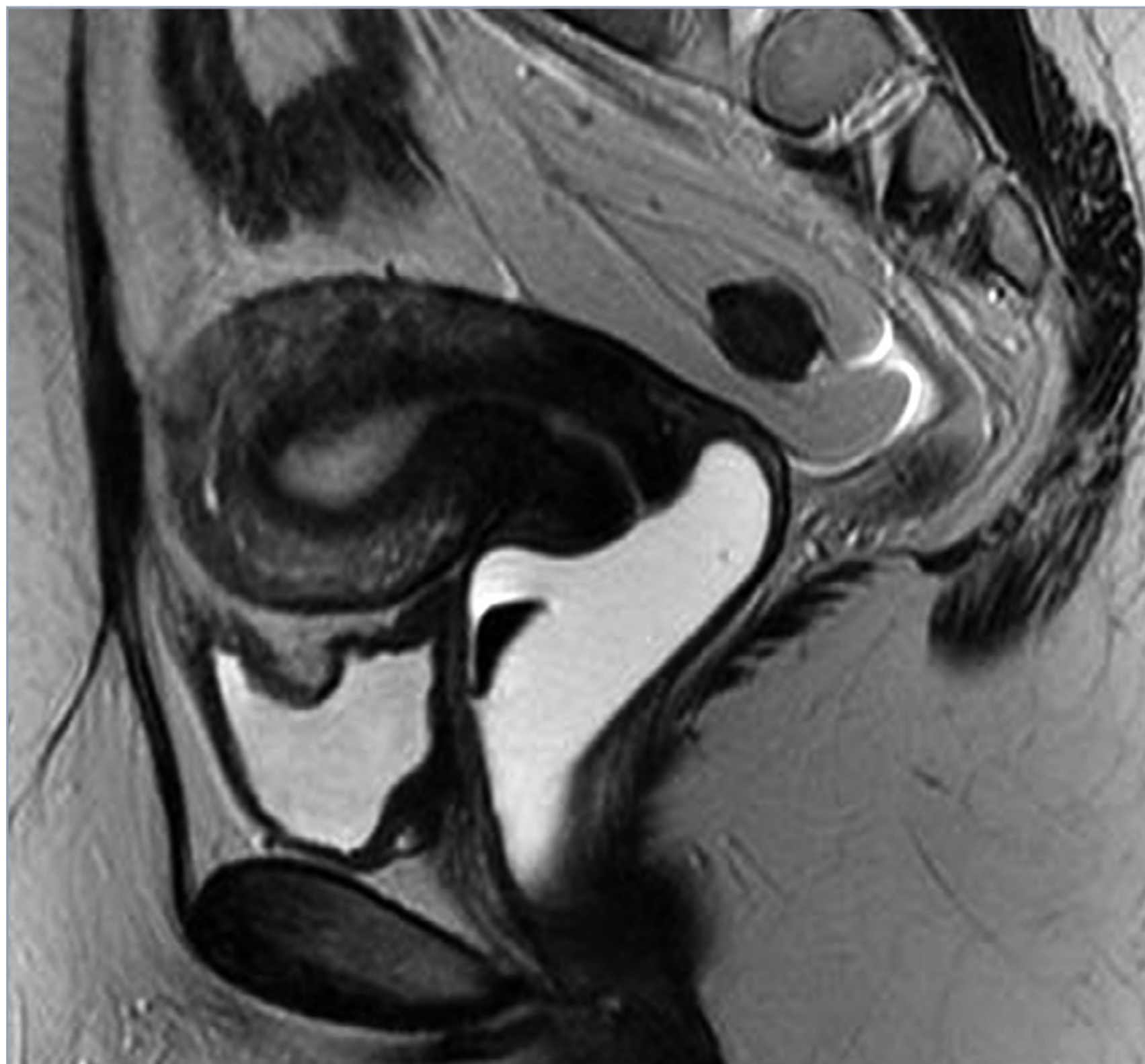


**Figura 2** Ressonância nuclear magnética de pelve normal.



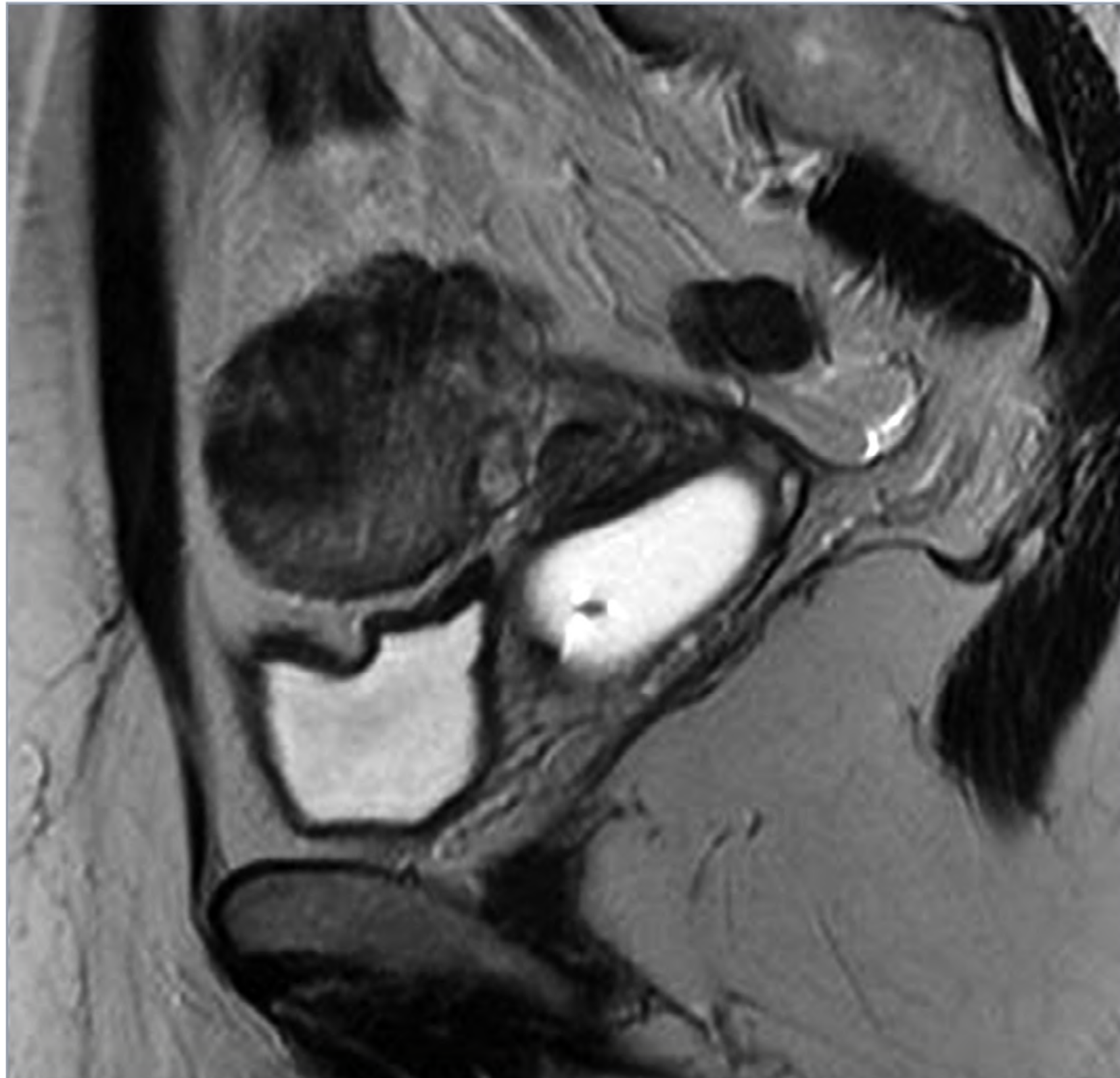


**Figura 3** Ressonância nuclear magnética de pelve normal.

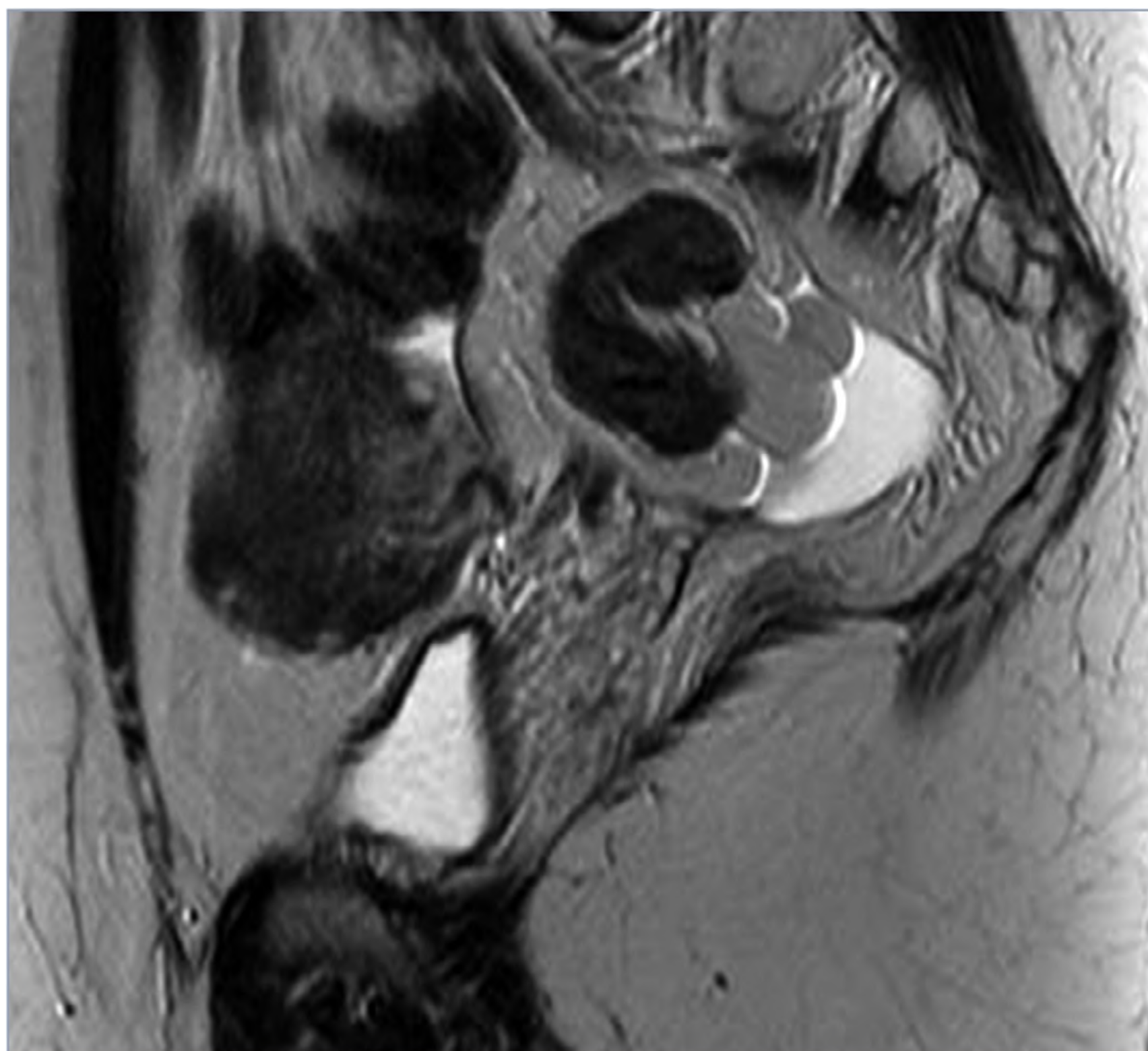


**Figura 4** Ressonância nuclear magnética de pelve normal.





**Figura 5** Ressonância nuclear magnética de pelve normal.



**Figura 6** Ressonância nuclear magnética de pelve normal.



## TRATAMENTO

A paciente iniciou o uso de amitriptilina na dose inicial de 10 mg, que foi aumentada para 10 mg/semana até alcançar a dose de 30 mg/dia que, associada ao uso de relaxante muscular, resultou em grande melhora da paciente. Atualmente, 1 ano após o início do tratamento, apresenta dor esporádica, não cíclica (EAD: 3), que melhora com uso de analgésico simples.

## COMENTÁRIOS

A dor é o sintoma mais frequente de qualquer doença e, segundo a International Association for the Study of Pain (IASP), consiste em uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a dano presente ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (grau de recomendação D).

A dor pode ser caracterizada como nociceptiva quando associada à lesão tecidual ou à inflamação e neuropática quando é resultado de lesão do sistema nervoso central ou periférico. A associação de suas duas formas também é frequente (grau de recomendação D).

Em uma perspectiva temporal, a dor pode ser dividida em aguda ou crônica. Dor crônica apresenta duração superior a 3 meses e está associada a prejuízos sociais, assim como inibição de sentimentos, emoções, pensamentos e reações.

## DOR PÉLVICA CRÔNICA

A definição mais frequente de DPC é a de dor não maligna percebida em estruturas relacionadas à pelve, constante ou recorrente por um período igual ou superior a 6 meses. Em alguns casos, pode estar associada a prejuízos cognitivos, comportamentais e sociais (grau de recomendação D).

## Epidemiologia

Na Inglaterra, a prevalência de DPC em mulheres é de 3,8% e é motivo de queixa em cerca de 10% das consultas aos ginecologistas. A DPC é a principal indicação em 20% das histerectomias realizadas por doenças benignas.

## Diagnóstico

### Anamnese

A anamnese deve focar nas características da dor, incluindo tipo, duração, fatores modificadores, associação com ciclos menstruais, atividade sexual, urinária, intestinal e tratamentos radioterápicos (grau de recomendação D). História de abuso sexual deve ser investigada (grau de recomendação B).

Perda de peso inexplicada, hematoquezia, sangramento irregular na transição para a menopausa, sangramento vaginal na pós-menopausa e sangramento pós-coito são si-



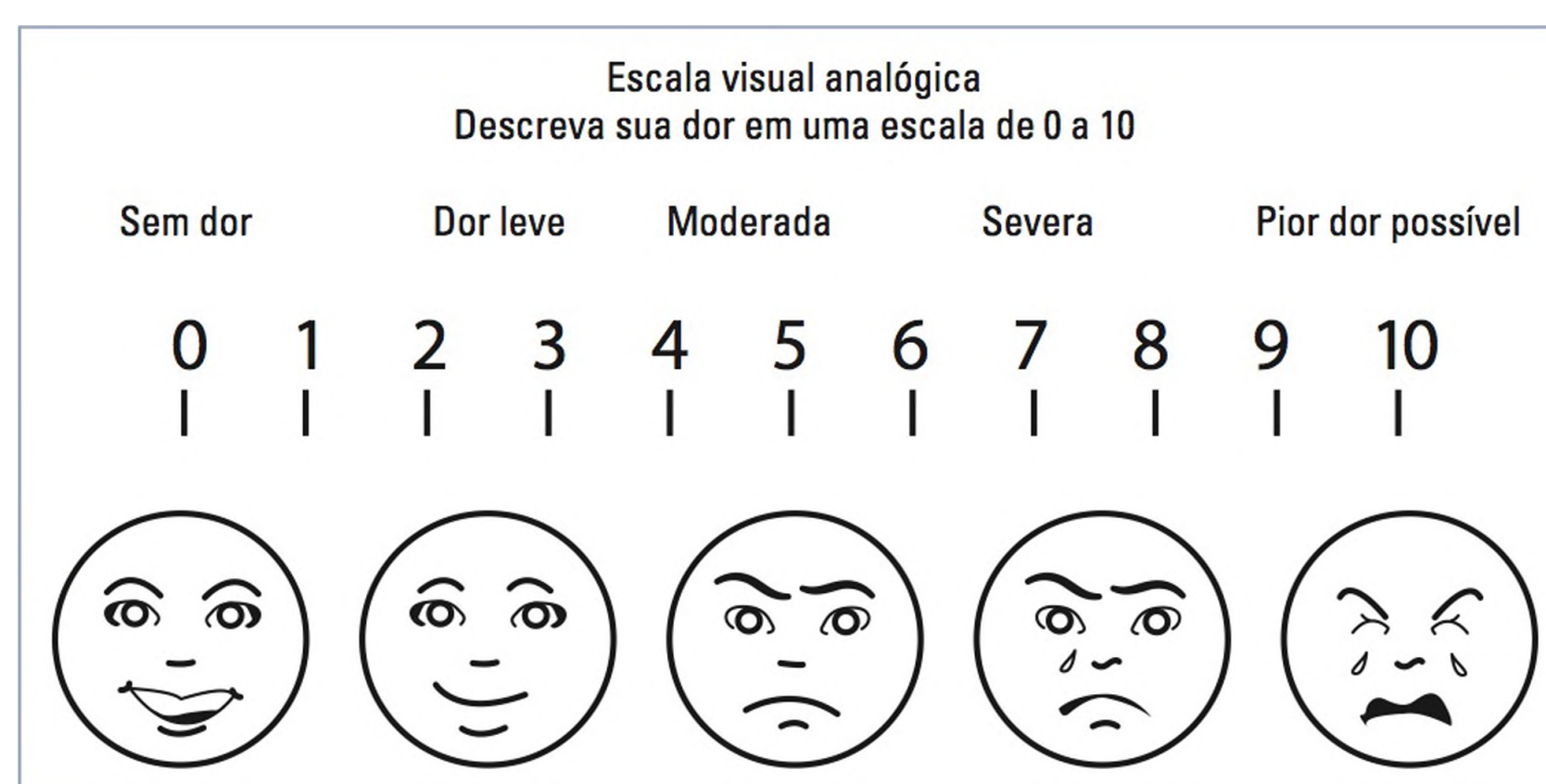
nais de alerta. Na presença desses sintomas, devem-se descartar doenças malignas ou sistêmicas (grau de recomendação D).

Dor associada a modificações hormonais pode ser resultado de endometriose ou adenomiose. Quando não relacionada aos ciclos menstruais, pode ter origem musculoesquelética, aderências, síndrome do intestino irritável ou cistite intersticial. A dor causada pela síndrome do intestino irritável ou por cistite intersticial pode apresentar flutuações baseadas nos níveis hormonais, e cautela na sua avaliação se faz necessário (grau de recomendação B).

A dor nociceptiva inclui dor óssea e dor em tecidos moles. Normalmente, é descrita como uma dor aguda. Esse tipo de dor é muito sensível a anti-inflamatórios não hormonais e opioides. Já a dor neuropática é resultado de danos ao sistema nervoso periférico ou central, sendo, geralmente, descrita como dor em queimação, pontiaguda ou em pontada e não apresenta resposta satisfatória a anti-inflamatórios não hormonais ou opioides.

### Medida da dor

Apesar do uso de diferentes escalas ou metodologias de medida, a quantificação da dor é sempre subjetiva, o que torna difícil uma comparação interindividual. Além disso, trata-se de um fenômeno complexo e não pode ser avaliado adequadamente por meio de escalas unidimensionais. Entretanto, na prática clínica, esse tipo de quantificação apresenta elevada importância. A dor pode ser caracterizada por escala verbal dividida em dor leve, moderada ou severa. Pode-se fazer uso da Escala Visual Analógica (EVA), que apresenta uma linha com gradação de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível), e a severidade da dor é indicada por um número (Figura 7). A gradação da dor é uma etapa essencial para a abordagem de quadros algícos, permitindo certa comparação e avaliação da eficácia de tratamentos (grau de recomendação D).



**Figura 7** Escala visual analógica (EVA).

### Exame físico

O exame físico pode identificar áreas de tensão ou a presença de alterações anatômicas que auxiliam no diagnóstico. No entanto, a falta de resultados positivos não exclui a presença de doença abdominal (grau de recomendação C).

A palpação da pelve e da região lombar pode revelar pontos-gatilho que indicam um componente miofascial para o sintoma.

O doente deve ser avaliado para que se detecte a presença de nódulos, massas ou pontos de maior sensibilidade ao longo do músculo da bexiga e de outras estruturas. No exame de toque vaginal, deve ser avaliada a presença de nodularidade, massas anexiais, pontos de tensão, dor à mobilização cervical e diminuição de mobilidade uterina (grau de recomendação C). Um exame retal pode mostrar massas uterinas ou retais, nodularidades, ou ponto de maior sensibilidade do assoalho pélvico.

### Exames complementares

Exames complementares podem ser necessários para garantir o diagnóstico. Caso a história clínica inicial e o exame físico não revelarem um diagnóstico específico, é imprescindível a realização de gonadotrofina coriônica humana para afastar a possibilidade de gestação, hemograma completo, urina tipo I, urocultura, taxa de sedimentação de eritrócitos e cultura de secreção vaginal para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* (grau de recomendação C).

A ultrassonografia transvaginal é útil para a avaliação inicial da paciente. Apresenta elevada acurácia para massas pélvicas, como nódulos ou cistos e outras alterações (grau de recomendação A). Das pacientes com ultrassonografia normal, apenas 20% apresentaram alguma alteração à videolaparoscopia (grau de recomendação B). Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 100% na detecção de endometriose em retossigmoide (grau de recomendação A).

A ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia computadorizada podem aprofundar e complementar a avaliação de achados anormais identificados na ultrassonografia. A RNM apresenta elevada acurácia no diagnóstico de endometriose profunda (grau de recomendação A).

A videolaparoscopia em DPC consiste em um dos mais importantes procedimentos por causa de sua elevada sensibilidade e especificidade. Ela é capaz de revelar causas orgânicas de doenças pélvicas em 60% dos casos (grau de recomendação B).

O mapeamento consciente da dor por microlaparoscopia sob anestesia local pode ser realizado com o objetivo de identificar fontes de dor. Há informações de que esse método pode detectar alterações que não seriam detectadas caso o procedimento fosse realizado sob anestesia geral (grau de recomendação B).

### Diagnósticos diferenciais em dor pélvica crônica

Algumas condições ginecológicas que podem ser causa de DPC com nível de evidência são:



- Grau de recomendação A: Endometriose, neoplasias ginecológicas, síndrome do ovário remanescente, síndrome da congestão pélvica, doença inflamatória pélvica e salpingite tuberculosa.
- Grau de recomendação B: Aderências, cistos mesoteliais benignos, leiomiomas e cistos peritoneais pós-operatórios.
- Grau de recomendação C: Adenomiose, dismenorreia atípica ou dor ovulatória, cistos anexiais não endometrióticos, estenose cervical, gravidez ectópica, endometrite crônica, pólipos endometriais ou cervicais, DIU, distopias genitais.

Condições urológicas que podem ser causa de dor pélvica com nível de evidência:

- Grau de recomendação A: Neoplasia vesical, cistite intersticial e síndrome uretral.
- Grau de recomendação B: Bexiga hiperativa e divertículo uretral.
- Grau de recomendação C: Infecção crônica do trato urinário, cistite recorrente, uretrite aguda recorrente, nefrolitíase e carúncula uretral.

Condições gastrointestinais que podem ser causa de dor pélvica com nível de evidência:

- Grau de recomendação A: Carcinoma de cólon, constipação e síndrome do intestino irritável.
- Grau de recomendação C: Colite, doença diverticular e obstrução intestinal intermitente.

Condições musculoesqueléticas que podem ser causa de dor pélvica:

- Grau de recomendação A: Dor miofascial da parede abdominal, inflamação coccígea, postura incorreta, neuralgia ilio-hipogástrica, ilioinguinal ou genitofemoral, mialgia do assoalho pélvico, síndrome da dor pélvica periparto.
- Grau de recomendação B: Hérnia discal e neoplasia de coluna espinhal ou nervo sacral.
- Grau de recomendação C: Compressão de vértebra lombar, osteoartrose, hérnias de parede abdominal, estiramentos musculares e espondilose uretral.

Outras condições com nível de evidência são:

- Grau de recomendação A: Depressão e somatização.
- Grau de recomendação B: Doença celíaca, porfiria e distúrbios do sono.
- Grau de recomendação C: Transtorno ansioso bipolar e febre do mediterrâneo.

## Aspecto urológico

### *Cistite intersticial*

Cistite intersticial é uma condição inflamatória crônica da bexiga. Os pacientes apresentam dor e aumento da frequência urinária sempre com noctúria. A dor se relaciona com



o grau de enchimento vesical, intensificando-se com o aumento de seu conteúdo e apresentando alívio com a micção (grau de recomendação A). A European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) propõe que o diagnóstico deve se basear na presença de DPC (em período maior que 6 meses), de pressão ou desconforto acompanhado por pelo menos um sintoma urinário dentre urgência ou frequência (grau de recomendação A). Além disso, doenças que apresentam sintomas similares devem ser excluídas e, para que isso ocorra, pode ser necessária a realização de exame de urina tipo I, urocultura (sempre negativa na cistite intersticial), cistoscopia, teste urodinâmico, ultrassonografia de rins e vias urinárias e biópsia vesical (grau de recomendação A).

O tratamento pode ser medicamentoso, através do uso de analgésicos (grau de recomendação C), anti-histamínicos (grau de recomendação A), amitriptilina (grau de recomendação A), ciclosporina A (grau de recomendação A) e polisulfato de sódio de pentosan (grau de recomendação A). Outra abordagem terapêutica possível consiste na aplicação intravesical de algumas substâncias, dentre elas o ácido hialurônico (grau de recomendação B), o polisulfato de sódio de pentosan (grau de recomendação A) e o sulfóxido de dimetil (grau de recomendação A). Distensão vesical (grau de recomendação C), bloqueio neural (grau de recomendação C) ou psicoterapia (grau de recomendação B) são outras possibilidades terapêuticas.

### **Aspecto gastrointestinal**

#### *Síndrome do intestino irritável*

É uma desordem funcional do intestino de etiologia incerta. Caracteriza-se por dor abdominopélvica recidivante e por disfunção intestinal com constipação e diarreia. Sintomas consistentes com síndrome do intestino irritável são encontrados em 50 a 80% das mulheres com dor pélvica (grau de recomendação C).

### **Aspectos ginecológicos**

#### *Infecção*

Cerca de 18 a 35% de todas as mulheres com doença inflamatória pélvica aguda desenvolvem dor pélvica crônica, e o tratamento ambulatorial ou em regime hospitalar parece não alterar essas taxas.

#### *Endometriose*

A condição pode ser suspeitada a partir de uma história de dismenorreia secundária e, frequentemente, dispareunia, bem como a constatação durante o exame físico de retrações ou espessamentos em fundo de saco vaginal, com redução da mobilidade uterina e massas anexiais. O padrão-ouro para o diagnóstico é a laparoscopia, porém, exames de imagem, como a ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal ou a ressonância nuclear magnética, apresentam elevada acurácia (grau de recomendação A). Lesões endometrióticas podem afetar a bexiga urinária ou provocar obstrução ureteral, assim

como as lesões que afetam o intestino podem provocar sangramento retal e/ou dor concomitante à menstruação.

### *Neoplasias ginecológicas*

A presença de neoplasia maligna do colo do útero, corpo uterino ou ovários pode evoluir com dor pélvica a depender do tamanho e da localização da lesão. O tratamento deve ser direcionado à doença primária.

### *Traumas de parto*

A gestação e o parto podem causar trauma ao sistema musculoesquelético e ser fonte de dor pélvica crônica. Fatores de risco associados são hiperlordose, parto de fetos macrosômicos, parto fórcepe ou com vácuo extrator (grau de recomendação C).

### **Sistema musculoesquelético**

A dor de origem muscular pode ocorrer por espasmos de músculos estriados, por pontos-gatilho (pequenas áreas de enrijecimento muscular que, quando estimuladas, deflagram dor ou desconforto generalizado) ou associada à atividade muscular voluntária. Esta é induzida por atividades corriqueiras, como caminhar ou carregar objetos pesados.

Sobrecarga muscular repetitiva pode ativar pontos-gatilho. A dor originada de pontos-gatilho é intensificada por movimentos específicos e melhora em determinadas posições. A dor se agrava pela compressão do ponto-gatilho (p.ex., depois da relação sexual) e piora após contrações mantidas ou repetidas (paciente que impede a evacuação com contração voluntária do esfíncter). Ao exame físico, esses pontos podem ser palpados e, quando comprimidos, provocam dor referida. Em pacientes com DPC, os pontos-gatilho são frequentemente identificados nos músculos abdominais, glúteos e piriformes.

### **Assoalho pélvico**

A disfunção do assoalho pélvico pode ocorrer por hiper ou hipoatividade muscular. Quando a musculatura está hipoativa, pode ocorrer incontinência urinária e/ou fecal. A hiperatividade do assoalho pélvico pode acarretar baixo fluxo urinário, constipação e dispareunia. Ademais, nervos e vasos que passam pelo assoalho pélvico podem ser comprimidos levando ao aumento do estímulo aferente na medula espinhal sacral, ponte e córtex cerebral, causando dor pélvica. Como resposta, o sistema nervoso central pode modificar os sinais eferentes para a pelve, com agravo ainda maior do quadro.

### **Fatores psicológicos**

A percepção da dor é modulada por processos cognitivos e psicológicos. Os fatores psicológicos afetam o desenvolvimento e a manutenção da DPC. A preocupação em relação a danos ao corpo, a doenças e ao sofrimento prolongado, principalmente quando



não há um diagnóstico claro, pode causar prejuízos nas atividades diárias da paciente (grau de recomendação B).

Por meio do modelo biomédico, a dor é descrita como um sintoma de dano tecidual. Sinais nociceptivos são transmitidos para o sistema nervoso central que interpreta como um sinal de perigo. O tratamento consiste em bloquear os sinais e reparar o dano tecidual.

No modelo psicodinâmico, assim como no modelo anterior, a dor é resultado de um processo patológico, porém, a causa é psicológica. A dor é a expressão de um conflito pessoal ou de um trauma emocional. O tratamento consiste na identificação da fonte, revivendo os eventos causadores do passado.

Situações de estresse ou de ameaça provocam aumento do tônus muscular que pode ser causador de dor crônica.

### **Distúrbios psiquiátricos**

Os transtornos somatoformes se caracterizam pela presença de sintomas físicos que não são explicados por uma condição clínica, por efeito de alguma substância ou por doença mental, embora sugiram a presença de uma condição médica e provoquem significativo prejuízo ao paciente, além de poderem estar relacionados à DPC.

O quadro de depressão subclínica é frequentemente pouco valorizado e pode piorar ou prolongar uma queixa de DPC (grau de recomendação B). Pacientes com endometriose e DPC apresentaram elevada prevalência de depressão (grau de recomendação C).

### **Tratamento**

Para tratar a DPC, é importante pensar na paciente como um todo. O tratamento deve ser destinado a reduzir a dor e os sintomas funcionais associados: psicológicos, comportamentais, sociais e sexuais.

Fatores psicossomáticos parecem ter um papel proeminente na DPC, o que sugere que a avaliação psiquiátrica ou psicológica deve ser rotineira em mulheres com DPC. Vários modos de psicoterapia, incluindo terapia cognitiva e modificação comportamental, parecem ser úteis em mulheres com DPC, mas a maioria dos dados é observacional ou inclui psicoterapia como parte do tratamento multidisciplinar. No entanto, um ensaio clínico randomizado de psicoterapia para a síndrome de congestão pélvica sugeriu que a adição da psicoterapia ao tratamento clínico tem resposta superior à obtida com o tratamento clínico isolado (grau de recomendação A).

Se a dor sugerir lesão de nervo ou sensibilização central, o uso de antidepressivos tricíclicos deve ser considerado (grau de recomendação A), pois são mais eficazes que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (grau de recomendação C). Não devem ser utilizados em conjunto com a fluoxetina, pois esta pode aumentar o nível sérico da amitriptilina, causando toxicidade. Os antidepressivos tricíclicos devem ser considerados principalmente em casos de DPC associada à depressão.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Human Reproduction* 2007; 22(12):3092-7.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3):589-605.
3. Albert H. Psychosomatic group treatment helps women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999; 20:216-25.
4. Almeida OD Jr. Microlaparoscopic conscious pain mapping in the evaluation of chronic pelvic pain: a case report [published erratum appears in *JSLs* 2002; 6:192]. *JSLs* 2002; 6:81-3.
5. Almeida OD Jr, Val-Gallas JM. Conscious pain mapping. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:587-90.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. ed. Washington: DSM-IV-TR, 2000.
7. Baranowski AP. Chronic pelvic pain. *Best Pract & Research Clin Gastrol* 2009; 23(4):593-610.
8. Carter JE. Abdominal wall and pelvic myofascial trigger points. In: Howard FM (ed.). *Pelvic pain. Diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 314-58.
9. Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrão MS et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106(3):198-201.
10. Cody RF Jr, Ascher SM. Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(3):433-66.
11. Demco LA. Effect on negative laparoscopy rate in chronic pelvic pain patients using patient assisted laparoscopy. *JSLs* 1997;1:319-21.
12. Ehler U, Heim C, Hellhammer DH. Chronic pelvic pain as a somatoform disorder. *Psychother Psychosom* 1999; 68(2):87-94.
13. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010; 57(1):35-48.
14. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Hughes J, Lepinard V, Malone-Lee JG et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2007.
15. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, Oberpenning F, Osborne JL, Schumacher S. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2004; 46(6):681-9.
16. Farquhar CM, Rogers V, Franks S, Pearce S, Wadsworth J, Beard RW. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1153-62.
17. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002; 99:229.

18. Foley KM, Posner JB. Pain and its management. In: Wyngaarden JB, Smith LB Jr (eds.). *Cecil Textbook of medicine*. 18. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988. p.104-12.
19. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78(5):961-72.
20. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Human Reproduction* 2010; 25(3):665-71.
21. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Frest M, Berger RE. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003; 170:828-31.
22. Howard FM. Pelvic floor pain syndrome. In: Howard FM (ed.). *Pelvic Pain. Diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.429-32.
23. Howard, FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:357.
24. Jamieson DJ, Steege JF. The association of sexual abuse with pelvic pain complaints in a primary care population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(6):1408-12.
25. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J et al. Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic non-bacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol* 1997; 157(6):2234-7.
26. Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM. Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *J Pain* 2004; 5:195-211.
27. Lentz GM, Bavendam T, Stenchever MA, Miller JL, Smalldridge J. Hormonal manipulation in women with chronic, cyclic irritable bladder symptoms and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6):1268-71.
28. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1):88-92.
29. Markov D, Markov P, Pavlova E, Atanaova D. Three-dimensional (3D) transvaginal ultrasound – clinical implementation in benign gynecological disorders. *Akush Ginekol (Sofia)* 2010; 49(4):47-58.
30. McQuay HJ, Moore A. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
31. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(2):230-6.
32. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699):971-9.



33. Mens JM, Vleeming A, Stoeckart R, Stam HJ, Snijders CJ. Understanding peripartum pelvic pain. Implications of a patient survey. *Spine* 1996; 21:1363-9; discussion 1369-70.
34. Moore J, Barlow D, Jewell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(12):1322-5.
35. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Physician* 2006; 74(4):594-600.
36. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet LL et al. Effectiveness of inpatient and outpatient strategies for women with pelvic inflammatory disease. *AM J Obstet Gynecol* 2002; 186(5):929-37.
37. Nolan TE, Metheny WP, Smith RP. Unrecognized association of sleep disorders and depression with chronic pelvic pain. *South Med J* 1992; 85(12):1181-3.
38. Okaro E, Condous G, Khalid A, Timmerman D, Ameye L, Huffel S et al. The use of ultrasound-based 'soft markers' for the prediction of pelvic pathology in women with chronic pelvic pain – can we reduce the need for laparoscopy? *BJOG* 2006; 113:251-6.
39. Onghena P, Van Houdenhove BV. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo controlled studies. *Pain* 1992; 49:205-19.
40. Peters AA, van Dorst E, Jellis B, van Zuuren E, Hermans J, Trimpos JB. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1991; 77:740-4.
41. Reiter RC. A profile of women with chronic pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:130.
42. Renaer M, Vertommen H, Nijs P, Wagemans L, Van Hemelrijck T. Psychological aspects of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:75-80.
43. Salvati EP. The levator syndrome and its variant. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16:71-8.
44. Slocumb JC. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *Am J Obstet Gynaecol* 1984; 149:536-43.
45. Stones RW, Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD000387.
46. Tu FF, As-Sanie S, Steege JF. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: a systematic review of diagnosis: part 1. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(6):379-85.
47. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53:60-7.
48. Walker EA, Katon WJ, Jemelka R, Alfrey H, Bowers M, Stenchever MA. The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1991;12(suppl):65-75.
49. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol* 1999; 12:84-6.
50. Zúbor P, Szunyogh N, Galo S, Biringer K, Dókus K, Visnovský J et al. Laparoscopy in chronic pelvic pain – a prospective clinical study. *Ceska Gynekol* 2005; 70(3):225-31.



## Questões

**1. Nesse caso, quais outras especialidades médicas poderiam trabalhar em conjunto com o ginecologista para alívio do quadro álgico da paciente?**

- a. Gastroenterologista.
- b. Fisiatra.
- c. Psiquiatra.
- d. Urologista.
- e. Todas as alternativas anteriores.

**2. Quando não se identifica qualquer doença ginecológica por meio dos exames físicos, laboratoriais e de imagem da paciente com dor pélvica crônica, qual a conduta adequada?**

- a. Realizar videolaparoscopia diagnóstica.
- b. Introduzir opioides.
- c. Orientar a paciente que a dor não é real, é psicológica.
- d. Realizar uma laparotomia exploradora.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

**3. Pacientes com dor pélvica crônica devem realizar qual(is) exame(s)?**

- a. Ultrassonografia pélvica/transvaginal.
- b. Exame físico ginecológico.
- c. Ressonância magnética de pelve.
- d. Hemograma.
- e. Todas as alternativas anteriores.





# Infecções Genitais

**COORDENAÇÃO**  
**LANA MARIA DE AGUIAR**  
**IARA MORENO LINHARES**





## Corrimento Genital | CASO 14

Lana Maria de Aguiar  
Maria Dulce Caoro Horie Wojitani  
Cristiane Lima Roa

### IDENTIFICAÇÃO

M.S., 34 anos de idade, branca, casada, doméstica, residente e procedente de São Paulo.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ardor e corrimento vaginal há 9 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que, após parto normal, há 1 ano, apresentou corrimento vaginal intenso, amarelo, com pouco odor e muito ardor vulvar, que a impede de ter contato sexual. Fez uso de vários medicamentos (metronidazol, fluconazol, tetraciclina, cremes e óvulos vaginais), sem melhora. A paciente continua amamentando e em amenorreia.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade; ciclos regulares. No momento, em amenorreia e amamentando.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 19 anos de idade. Parceiro único.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação e um parto há 1 ano.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- FC: 72 bpm.
- Temperatura axilar: 36°C.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: Flácido, sem cicatrizes, DB negativa.
- OGE: Presença de grande quantidade de secreção amarela; mucosa, que se exterioriza na vulva, a qual mostra hiperemia acentuada na face interna dos pequenos lábios e do vestíbulo; cicatriz de episiotomia mediolateral direita sem alterações.
- Toque: NDN.
- Especular: Colo epitelizado, orifício externo em fenda transversa, presença da mesma secreção detectada no exame externo da vulva, sem odor; porém, há grande hiperemia das paredes vaginais como se estivessem descamando, erosadas (Figura 1).

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Citologia oncológica cervicovaginal: Células atípicas de significado indeterminado (Ascus); presença de células parabasais e basais; esfregaço hipotrófico/atrófico.
- pH vaginal: 5.
- Teste de aminas: Negativo.
- Exame a fresco para fungos: Negativo.
- Exame corado pelo Gram: Nugent 3 (normal).
- Cultura para fungos (Sabouraud): Negativa.
- PCR para *Chlamydia trachomatis* (canal cervical e uretral): Negativo.
- Cultura para *Neisseria gonorrhoeae* (Thayer-Martin): Negativa.
- Sorologias (sífilis, HIV): Negativas.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Corrimento vaginal.

### Diagnóstico etiológico

- Penfigoide de membranas mucosas.
- Vaginose bacteriana.



- Tricomoníase.
- Candidíase.
- Cervicite.
- Vaginite inflamatória descamativa.

## TRATAMENTO

Para a paciente em questão, foi estabelecido como diagnóstico final vaginite inflamatória descamativa. Com base na literatura, optou-se por reduzir a inflamação vaginal, permitindo o retorno à função sexual normal. Para isso, foi indicado o uso de clindamicina, 300 mg, via oral, 2 vezes ao dia, durante 2 semanas, e prednisona, 5 mg, supositórios vaginais, à noite por 15 noites. Quando a paciente foi reavaliada, mostrando melhora acentuada, a dose de prednisona, 5 mg, foi reduzida para noites alternadas por mais 15 noites.

Atualmente, 2 meses após o término do tratamento, está assintomática.

## COMENTÁRIOS

### Corrimento genital

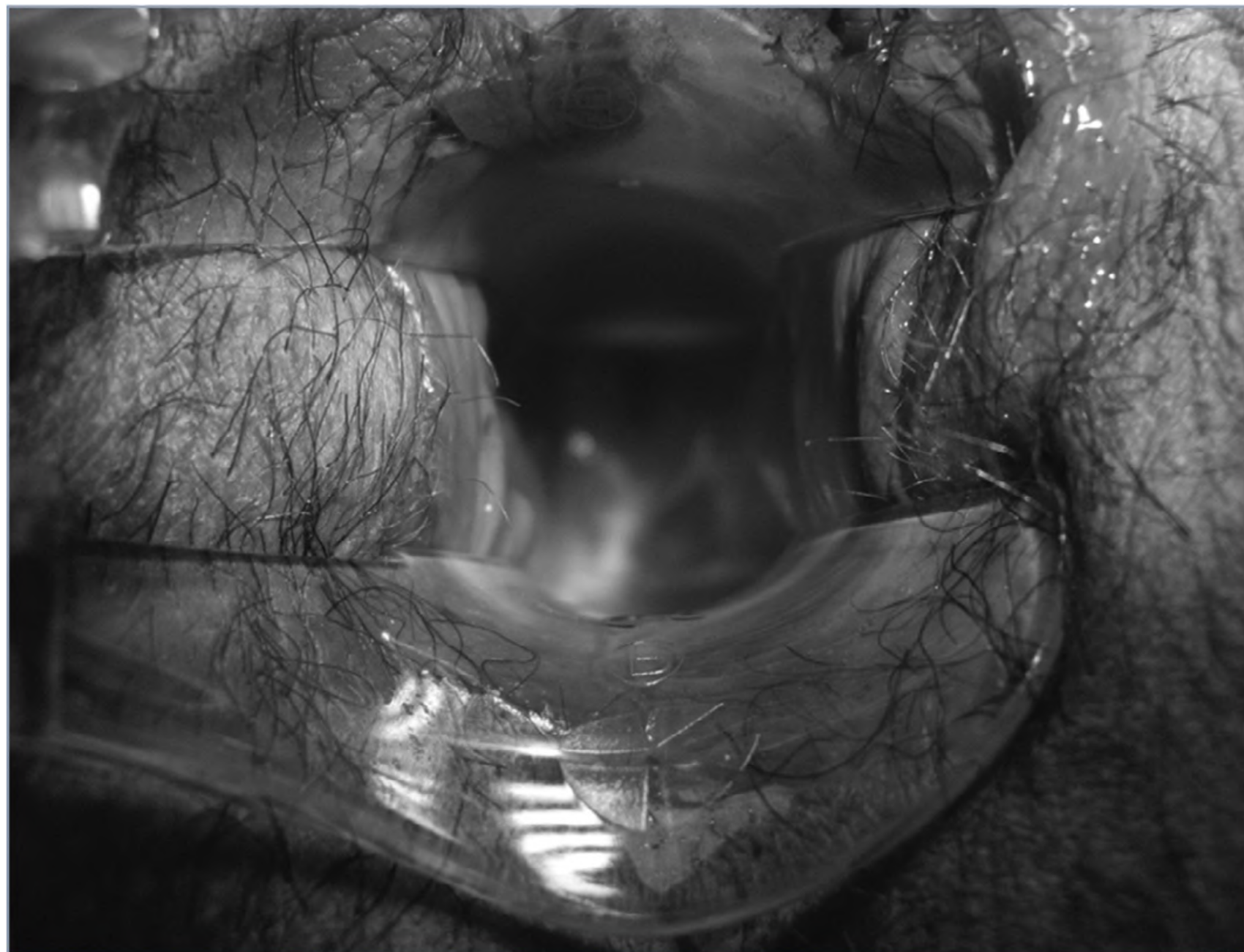
O corrimento genital é uma das mais frequentes causas de procura aos ambulatórios de ginecologia, correspondendo a 50% das consultas ginecológicas. Pode-se definir o corrimento vaginal como sendo o aumento do conteúdo vaginal, que se exterioriza, manchando as vestes; além disso, pode ter odor, cor e ser acompanhado de ardor e/ou prurido vulvar. O conteúdo vaginal normalmente é branco ou incolor e com odor característico, podendo aumentar em algumas ocasiões como na pré e pós-menstruação, durante a gestação, a excitação sexual e o estresse.

O trato genital feminino é constituído por várias cavidades que se abrem na vulva, as quais são revestidas por epitélio mucoso (na vagina, é pluriestratificado), respondendo aos hormônios sexuais. Glândulas genitais contribuem para o conteúdo vaginal, além da descamação celular.

O muco cervical, rico em eletrólitos, proteínas e imunoglobulinas, serve para proteger contra agentes agressores externos. Transudado dos capilares locais também forma esse conteúdo vaginal fisiológico. A microflora dessa região é constituída, principalmente, por *Lactobacillus* sp (antes conhecidos como bacilos de Döderlein), que acidificam o pH vaginal (4,0 a 4,5) e protegem a vagina de espécies patogênicas. Na vagina, existem outras espécies microbianas aeróbias e anaeróbicas que se mantêm em equilíbrio com a flora protetora lactobacilar.

Em algumas situações, esse equilíbrio é quebrado e aparece o corrimento genital. Tal manifestação pode ocorrer principalmente na vaginose bacteriana, na candidíase vulvovaginal e na tricomoníase. Em muitas ocasiões, no entanto, as pacientes podem se apresentar oligossintomáticas ou assintomáticas. O diagnóstico do corrimento deve ser suspeitado pela história e pelo exame clínico e sempre confirmado pelos exames laboratoriais: a medida do pH vaginal pode ser realizada no consultório com fita indicadora de pH em contato com a





**Figura 1** Exame especular. 

parede lateral da vagina, assim como com o teste das aminas (colocando-se 1 gota do conteúdo vaginal em uma lâmina e adicionando-se 1 gota de KOH 10%).

A bacterioscopia a fresco, com solução salina ou KOH, pode ser feita em microscópio comum, assim como a bacterioscopia corada pelo Gram. Culturas de conteúdo vaginal devem ser realizadas em meio de Diamond para *Trichomonas* e de Sabouraud para cândida. Não está sendo comentada aqui a infecção da cérvix uterina por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*, que pode, eventualmente, produzir descarga cervical abundante, que se exterioriza pela vulva; nesses casos, o material para exame será da endocérvice, e não do conteúdo vaginal. Deve-se pensar, também, que o câncer cervical ou mesmo endometrial pode se manifestar por corrimento que, em geral, é sanguinolento.

A vaginite inflamatória descamativa é uma doença rara, que se caracteriza por corrimento vaginal, dispareunia e ausência de bactérias, fungos ou protozoários comuns aos corrimentos vaginais. O exame da parede vaginal é muito importante porque algumas doenças bolhosas, como o penfigoide de membranas mucosas e o líquen plano erosivo, podem fazer parte do diagnóstico diferencial. A presença do *Streptococcus* do grupo B, também aqui relacionada, requer que mais estudos sejam realizados para se entender sua relação com a vaginite inflamatória descamativa.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Fowler RS. Explanation of altered vaginal flora states in vaginites to include a spectrum of microbiota. J Reprod Med 2007; 52(2):93-9.
2. Heymann WR. Streptococcal vulvovaginitis. J Am Acad Dermatol 2009; 61(1):94-5.



3. Murphy R. Desquamative inflammatory vaginitis. *Dermatol Ther* 2004; 17:47-9.
4. Murphy R, Edwards L. Desquamative inflammatory vaginitis. *Br J Dermatol* 2001; 145-7.
5. Murphy R. Training in the diagnosis and management of vulvovaginal diseases. *J Reprod Med* 2007; 52(2):87-92.
6. Pelisse M. The vulvovaginal gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989; 28:381-7.
7. Sobel J. Desquamative inflammatory vaginites: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1215-20.

## Questões

**1. Para qual das doenças abaixo, o exame a fresco do conteúdo vaginal (material suspeito + uma gota de soro fisiológico em lâmina, observado por objetiva em pequena quantidade) dá o diagnóstico?**

- a. **Gonorreia.**
- b. *Chlamydia trachomatis*.
- c. Sífilis recente.
- d. Herpes genital ulcerada.
- e. Tricomoníase vulvovaginal.

**2. Em se tratando de corrimento vaginal, o teste das aminas está geralmente presente no diagnóstico de:**

- a. **Gonorreia.**
- b. **Candidíase.**
- c. **Vaginite inflamatória descamativa.**
- d. **Vaginose bacteriana.**
- e. **HPV.**

**3. É correto afirmar que:**

- a. **A vaginose bacteriana é a principal causa de corrimento vaginal.**
- b. **Se deve tratar a candidíase recorrente sem exame laboratorial, com base somente nos achados clínicos e de história.**
- c. **A tricomoníase vulvovaginal não é uma DST.**
- d. **O meio de cultura ideal para a *Chlamydia trachomatis* é o de Diamond.**
- e. **O HPV é a principal causa do corrimento vaginal.**





Fatima Moreno Pires

Lana Maria de Aguiar

**IDENTIFICAÇÃO**

D.M.S.A., 52 anos de idade, mulata, divorciada, doméstica, natural de Brumado, Bahia e procedente de São Paulo, SP.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Corrimento amarelado há cerca de 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere corrimento amarelado há cerca de 1 ano, fétido, com prurido esporádico, que piora durante a menstruação. Nega disúria. Refere dispareunia de superfície e, às vezes, sinusorragia há mais de 1 ano.

**Antecedentes pessoais** Hipertensa há aproximadamente 3 anos; faz uso de losartana, 50 mg/dia. Realizou perineoplastia há aproximadamente 20 anos. Nega tabagismo e uso de drogas. Refere etilismo esporádico. A paciente não faz acompanhamento ginecológico regular e refere que a última colpocitologia oncótica foi feita há 6 anos e que não lembra do resultado.

**Antecedentes familiares** Mãe portadora de doença de Chagas; dois irmãos diabéticos.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com duração de 3 dias e intervalo de 28 dias até outubro de 2009. Ficou 1 ano em amenorreia; a menstruação voltou ao normal espontaneamente em 29/10/2010 associada à dismenorreia intensa.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 15 anos de idade. Refere 5 parceiros sexuais ao todo, sendo 4 fixos e 1 eventual. Sem parceiro sexual há 1 ano. O 4º parceiro é seu ex-marido, com o qual manteve relacionamento por 12 anos; separaram-se em 1996. Ele era usuário de droga (maconha). Encontrava o último parceiro eventualmente, ficaram 8 meses juntos, separaram-se há cerca de 1 ano. Nunca usou preservativo nas relações sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Seis gestações, quatro partos (um por fórcepe, dois normais e uma cesariana) e dois abortos espontâneos. Nega complicações nas gestações. Amamentou todos os filhos até completarem 2 anos de idade.

**Métodos anticoncepcionais** Realizou laqueadura tubária há aproximadamente 20 anos; antes não usava métodos contraceptivos.

## EXAME FÍSICO

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos. Parênquima normal. Expressão negativa.
- Abdome: NDN.
- OGE: Pilificação normal. Hiperemia em face interna de pequenos lábios.
- Toque: Útero aumentado de volume cerca de 2 vezes o volume normal. Anexos não palpáveis. Houve discreto sangramento após o exame de toque.
- Especular: Hiperemia das paredes vaginais. Colo hipertrófico, com mácula rubra, friável. Muco abundante, espesso e purulento. Medida de pH = 5,0. Teste de Whiff = negativo.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Bacterioscopia vaginal.
- Pesquisa endocervical e uretral de *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.
- Sorologia para HIV, sífilis e hepatites.
- Colpocitologia oncológica.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintomático

- Vulvovaginite e cervicite mucopurulenta.



### Diagnóstico etiológico

- Vaginose bacteriana.
- Tricomoníase vaginal.
- Infecção por *Chlamydia trachomatis*.
- Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*.

### TRATAMENTO

A paciente foi atendida no Setor de DST da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e faz parte do protocolo de atendimento a realização de sorologias para HIV e sífilis, porque qualquer doença sexualmente transmissível (DST) é porta de entrada para outra DST. É importante destacar que essa paciente nunca usou preservativo nas relações sexuais.

O resultado apresentado no exame de bacterioscopia vaginal coletado foi os seguintes: Nugent 4 (numerosos leucócitos polimorfos nucleares, algumas células epiteliais, ausência de *clue cells* e ausência de *Lactobacillus* sp). A pesquisa para fungos resultou negativa, bem como para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, uretral e endocervical. A citologia oncótica cervicovaginal (inflamatório, amostra satisfatória) indicou presença de *Trichomonas vaginalis*.

Foi prescrito metronidazol, 250 mg, via oral, a cada 8 horas, por 7 dias.

### COMENTÁRIOS

Na infecção por *Trichomonas vaginalis*, o sintoma mais comum é o corrimento vaginal profuso, algumas vezes, com odor fétido. O ardor vaginal e o prurido também são sintomas comuns e podem estar associados à disúria e à dispareunia. O início dos sintomas geralmente ocorre no fim da menstruação pela alcalinização do pH vaginal e da maior disponibilidade de ferro proveniente do sangue menstrual. A queixa de dor pélvica pode sugerir o acometimento do trato genital superior.

Mulheres com vaginite aguda causada por *T. vaginalis*, em geral, apresentam corrimento pela infiltração de leucócitos. A consistência do corrimento varia de acordo com a paciente, de fino e escasso a espesso e abundante. O sintoma clássico, que ocorre em cerca de 20% dos casos, é corrimento amarelo, abundante, espesso e mucopurulento. Podem haver, também, odor vaginal anormal e prurido vulvar. A vagina e o colo do útero podem ser edematosos e eritematosos, com erosão e pontos hemorrágicos na parede cervical conhecidos como *colpitis macularis* ou cérvix com aspecto de morango. Embora essa aparência seja específica da tricomoníase, ela é encontrada somente em 2 a 5% dos casos.

A *T. vaginalis* pode fagocitar e transportar outros patógenos, como micoplasmas, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e outras bactérias e vírus, ao trato genital superior. A tricomoníase causa uma resposta imune celular local agressiva, com infla-

mação do epitélio vaginal e da exocérvice em mulheres e da uretra em homens, induzindo uma infiltração intensa de leucócitos. Esse protozoário está relacionado com doença inflamatória pélvica, pois infecta o trato genital superior, causando resposta inflamatória que destrói a estrutura tubária e danifica as células ciliadas da mucosa, inibindo a passagem de espermatozoides ou óvulos através da tuba uterina. Mulheres com mais de um episódio da infecção têm maior risco de infertilidade do que aquelas que tiveram um único episódio. Quando o primeiro episódio ocorre antes dos 21 anos de idade, o risco é duas vezes maior.

### **Bacterioscopia vaginal – Índice de Nugent**

Em 1991, Nugent, Krohn e Hillier desenvolveram um critério que consiste na coloração pelo Gram do esfregaço do conteúdo vaginal; os tipos morfológicos são quantificados de 1+ a 4+, de acordo com o número deles por campo e somados: contagem dos *Lactobacillus* (índice de 0 a 4), *Gardnerella/Bacteroides* (índice de 0 a 4) e *Mobiluncus* (índice de 0 a 2); com índice final de 0 a 10.

Considera-se o exame normal quando o índice final é de 0 a 3; flora vaginal intermediária quando o índice final é de 4 a 6; e vaginose bacteriana quando o índice final é de 7 a 10.

É o método mais utilizado e avaliado em pesquisas para diagnóstico de vaginose bacteriana, sendo considerado padrão-ouro. O método de Gram e o exame de Papanicolaou têm demonstrado sensibilidade de 94,7 e 98% para diagnóstico de vaginose bacteriana, respectivamente.

### **Cultura da secreção vaginal**

A cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*, porque é um método simples de interpretar e requer somente 300 a 500 tricomonas/mL de inóculo para iniciar o crescimento. O sistema de cultura *InPouchTV*, sensível como método de cultura tradicional, tem sido uma alternativa eficiente e de baixo custo, pois realiza uma triagem pelo exame a fresco, que é relativamente fácil e rápido. A cultura pode ser uma alternativa, mas é um exame caro, levando à necessidade de outros métodos. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma opção à cultura.

A tricomoníase é a DST não viral mais comum no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima 170 milhões de casos novos anualmente. No Brasil, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) não inclui tricomoníase, vaginose bacteriana, infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* para notificação compulsória. As DST de notificação compulsória são: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (pessoas soropositivas para o HIV, mas que não apresentam a doença), aids, sífilis em gestante e sífilis congênita (Tabela 1).



**Tabela 1** Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Lista Nacional de Doenças e Agravos de Notificação Compulsória

Doença de Creutzfeldt-Jakob	Dengue
Difteria	Leishmaniose tegumentar americana visceral
Botulismo	Leishmaniose visceral
Carbúnculo ou antraz	Leptospirose
Cólera	Malária
Coqueluche	Paralisia flácida aguda
Doença meningocócica e outras meningites	Poliomielite
Doenças de Chagas (casos agudos)	Raiva humana
Esquistossomose (em área não endêmica)	Rubéola
Eventos adversos pós-vacinação	Sífilis congênita
Febre do Nilo Ocidental	Sífilis em gestante
Febre maculosa	Síndrome da imunodeficiência adquirida (aids)
Febre tifoide	Síndrome da rubéola congênita
Febre amarela	Síndrome respiratória aguda grave
Hanseníase	Tétano
Hantavirose	Tuberculose
HIV em gestantes e em crianças expostas ao risco de transmissão vertical	Tularemia
Hepatites virais	Varíola
Influenza humana por novo subtipo (pandêmico)	

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>.  
Documento assinado digitalmente conforme MP nº. 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira (ICP-Brasil).

O *T. vaginalis* é um importante cofator na propagação do HIV. A tricomoníase causa uma resposta imune celular local agressiva com inflamação do epitélio vaginal e da exocérvice em mulheres e da uretra em homens, induzindo uma infiltração intensa de leucócitos, incluindo células-alvo do HIV, como linfócitos TCD4+ e macrófagos, aos quais o HIV pode se ligar e ganhar acesso ao organismo. Além disso, o protozoário frequentemente causa pontos hemorrágicos na mucosa, permitindo o acesso direto do HIV à corrente sanguínea. De modo similar, em uma pessoa infectada pelo HIV, os pontos hemorrágicos e a inflamação podem aumentar os níveis de vírus nos fluidos corporais e o número de linfócitos e macrófagos infectados pelo HIV presentes na região genital. Consequentemente, ocorre aumento de vírus livres e ligados aos leucócitos, expandindo a porta de saída do HIV e aumentando 8 vezes a probabilidade de exposição e transmissão ao parceiro sexual não infectado. Outro fator importante é a capacidade do

*T. vaginalis* de degradar o inibidor de protease leucocitária, que bloqueia o ataque do HIV às células. Como agravante, muitos pacientes são assintomáticos, sexualmente ativos e não usam preservativos nas relações sexuais.

## TRATAMENTO

Por se tratar de uma DST, a avaliação dos pacientes requer anamnese cuidadosa, com dados sobre data do último contato sexual, número de parceiros sexuais, hábitos e preferências sexuais, uso recente de antibióticos, métodos contraceptivos, história pregressa de tricomoníase ou outra DST. A presença de uma DST é fator de risco para qualquer outra DST. É importante que o médico forneça orientações sobre medidas preventivas, como o uso de preservativos.

O tratamento é realizado com derivados imidazólicos por via sistêmica com o intuito de erradicar focos extravaginais. O metronidazol começou a ser utilizado em 1963 nos EUA. Os derivados imidazólicos não são bactericidas contra protozoários, mas, sob condições anaeróbias, o grupo nitro sofre redução dentro da célula e os bioprodutos formados são altamente citotóxicos. O metronidazol penetra na célula através de difusão e é ativado nos hidrogenossomos do *T. vaginalis*; pode ser considerado um pró-fármaco porque sua atividade antimicrobiana resulta da formação de intermediários lábeis, quimicamente reativos, produzidos durante a redução do grupo nitro.

A dose preconizada inicialmente foi 250 mg, por via oral, 3 vezes ao dia, durante 10 dias. Desde 1976, o período de tratamento foi reduzido para 7 dias. Em 1981, começou a ser comercializado o comprimido de 500 mg no mercado americano, instituindo-se a dose de 2 gramas. A associação com cremes vaginais, contendo derivados imidazólicos, pode ser recomendada para acelerar o alívio da sintomatologia. O médico deve orientar que o paciente não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. O metronidazol atravessa a barreira placentária e, por isso, não é indicado para o tratamento no primeiro trimestre de gravidez.

As falhas podem ocorrer pelos seguintes fatores: não tratamento dos parceiros sexuais; paciente ter apresentado vômitos durante o uso da medicação; reinfecção, interação dos derivados imidazólicos com outros medicamentos, como terfenadina, rifampicina, fenotiazina, ciclosporina A, dicumarínicos, hipoglicemiantes orais e antiácidos.

A terapia da tricomoníase torna-se eficaz somente quando os parceiros são simultaneamente tratados. Entretanto, o Conselho Federal de Medicina, pela Resolução nº 1.931, em vigor desde 13 de abril de 2010, proíbe que o médico prescreva medicação sem prévia consulta médica, exame físico e exames laboratoriais que confirmem a doença (Tabela 2).



**Tabela 2** Resolução n. 1.931 do Conselho Federal de Medicina

<b>Conselho Federal de Medicina</b>
Resolução CFM n. 1.931, de 17 de setembro de 2009
Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 2009. Seção I, p. 90-2
Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2009. Seção I, p. 173 - RETIFICAÇÃO
em vigor a partir de 13/04/2010
Código de Ética Médica
Preâmbulo
Capítulo V
Relação com pacientes e familiares
É vedado ao médico:
Art. 31. Desrespeitar o direito do paciente ou de seu representante legal de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente risco de morte.
Art. 37. Prescrever tratamento ou outros procedimentos sem exame direto do paciente, salvo em casos de urgência ou emergência e impossibilidade comprovada de realizá-lo, devendo, nesse caso, fazê-lo imediatamente após cessar o impedimento.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Conselho Federal de Medicina. Relação com pacientes e familiares. Código de ética médica, Capítulo V, art. 31 e art. 37. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2009. Seção I, p. 173. RETIFICAÇÃO em vigor a partir de 13/04/2010. Disponível em: [http://www.cremesp.org.br/library/modulos/legislacao/versao\\_impressao.php?id=8822](http://www.cremesp.org.br/library/modulos/legislacao/versao_impressao.php?id=8822). Acessado em: 17/6/2011.
2. Junior JE, Cavalcante D, Isabelle M. Contagem de morfotipos de *Mobiluncus sp* e concentração de leucócitos em esfregaços vaginais de pacientes com vaginose bacteriana. Rev Bras Ginecol Obstet 2004; 26(3):221-5.
3. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3):370-4.
4. Maciel GP, Tasca T, Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. J Bras Patol Med Lab 2004; 40(3):152-60.
5. Ministério da Saúde. Atualização da listagem de doenças de notificação compulsória (LNC). Gabinete do Ministro, Portaria MS/GM, nº 2.472, de 31 de agosto de 2010. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 1 set. 2010. Seção I, p. 50-1. Disponível em: <http://www.in.gov.br>. Acessado em: 17/6/2011.
6. Pires FM, Linhares IM, Bagnoli VR, Fonseca AM. Tricomoníase vaginal. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia – Condutas e rotinas da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo USP. 1.ed. v.1. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p.599-602.

## Questões

**1. Qual é o diagnóstico mais provável da paciente em questão?**

- a. Tricomoníase e vaginose bacteriana.
- b. Tricomoníase e endocervicite por *Chlamydia trachomatis*.
- c. Tricomoníase e endocervicite por *Neisseria gonorrhoeae*.
- d. Tricomoníase.
- e. Doença inflamatória pélvica.

**2. Por que não foi realizada a notificação compulsória da infecção por *Trichomonas vaginalis*?**

- a. Não há necessidade de acordo com o Sinan.
- b. Falta de preparo da equipe de saúde.
- c. A paciente não permite.
- d. Falta de formulário apropriado.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Se a paciente estiver grávida, quais os cuidados que devem ser tomados no tratamento de tricomoníase?**

- a. Não se deve administrar metronidazol por via oral no 1º trimestre.
- b. Deve-se tratar a paciente com metronidazol independentemente do trimestre da gravidez.
- c. Nunca se pode tratar a tricomoníase na gravidez.
- d. O tratamento da tricomoníase deve ser feito com o aumento do pH vaginal durante a gravidez.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



# Candidíase Vulvovaginal | CASO 16

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.R.L., 26 anos de idade, doméstica, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Coceira, ardor e corrimento há 5 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Há aproximadamente 5 dias, percebeu o aparecimento de corrimento branco, espesso, grumoso, tipo “leite coalhado”, sem odor, com muito ardor e disúria externa. Nega ter tido quadro semelhante anteriormente.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** NDN.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual há 5 meses, referindo também contato orovaginal. Não usa camisinha.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Faz uso de anticoncepcional oral.

## EXAME FÍSICO

### Ginecológico

- Mamas: NDN.
- Abdome: Sem alterações.
- OGE: Hiperemia, edema dos pequenos lábios e presença de secreção grumosa no vestibulo vulvar; fissura na fúrcula.
- Toque: Ardor vaginal à introdução digital. Útero e anexos normais.
- Especular: Hiperemia discreta de paredes vaginais e presença da mesma secreção grumosa. Colo com discreta ectopia.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

Exame microscópico a fresco da secreção vaginal para pesquisa de hifas: Positivo. Não foi feita cultura para fungo neste caso.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Corrimento vaginal.

### Diagnóstico etiológico

- Vulvovaginite por *Candida*.

## TRATAMENTO

Foi prescrito fluconazol, 150 mg, via oral, no 1º e no 4º dia. Banhos de assento com bicarbonato de sódio e utilização de pomada de hidrocortisona a 1%, 4 vezes ao dia até a remissão dos sintomas, foram outras recomendações feitas à paciente.

## COMENTÁRIOS

Apesar do avanço terapêutico, a candidíase vulvovaginal se mantém como um problema comum entre as mulheres. Sua incidência não tem dados fiéis, já que, muitas vezes, o tratamento é feito sem a consulta médica e, mesmo que exista a possibilidade de fazer exames para o diagnóstico laboratorial, estes, em geral, não são realizados. No entanto, os gastos com diagnóstico e tratamento chegam a US\$ 1 bilhão ao ano nos Estados Unidos, onde a candidíase é a segunda causa mais comum de infecção vulvovaginal, depois da vaginose bacteriana.

A *Candida albicans* corresponde de 85 a 95% das espécies de fungos encontradas na vagina. Das espécies não *albicans*, a mais comum é a *Candida glabrata*, que afeta de 10 a 20% das mulheres. As vaginites induzidas pelas espécies não *albicans* são clinicamente indistinguíveis das causadas pela espécie *albicans*; no entanto, são frequentemente mais resistentes aos tratamentos, sendo a *Candida glabrata* causa de candidíase vulvovaginal recorrente com maior frequência. Os blastósporos representam a forma fenotípica responsável



pela transmissão vaginal e colonização assintomática da vagina. Micélios (hifas) são mais frequentemente encontrados nas vaginites sintomáticas. Células germinativas aumentam a colonização e facilitam a invasão dos tecidos. A *Candida* alcança a luz vaginal e secreções, principalmente a partir da área perianal adjacente. Mecanismos de defesa na vagina permitem a persistência da cândida como comensal em uma fase avirulenta.

Essas mulheres têm cândida na vagina já há algum tempo, sem apresentar sintomas ou sinais de vaginite, provavelmente pela baixa concentração do fungo. Portanto, a cândida pode ser um organismo comensal ou patogênico na vagina, e mudanças do meio ambiente do hospedeiro são necessárias antes que haja indução do efeito patogênico. Assim, causa genética, gravidez, contraceptivos, diabetes melito, antibióticos, fatores comportamentais, deficiência de ferro e atopia, entre outras, podem facilitar a propagação da cândida. A transmissão sexual provavelmente ocorre em poucos casos, no entanto, evidências epidemiológicas sugerem que o contato anogenital e orogenital podem transmitir o fungo.

O mecanismo pelo qual a cândida induz a inflamação ainda é obscuro. As manifestações são normalmente prurido e corrimento vaginal, que é tipicamente descrito como “leite coalhado”. Edema vaginal, irritação, queimação vulvar, dispareunia e disúria externa são comuns. Odor, se presente, é leve. Ao exame, notam-se eritema e edema dos lábios com fissuras. O colo uterino é normal e a parede vaginal mostra-se eritematosa, com corrimento esbranquiçado aderido. Os sintomas, em geral, são exacerbados antes da menstruação.

O diagnóstico, apesar dos sinais e sintomas, não é baseado na história e no exame físico, pois somente 38% das pacientes têm seu diagnóstico correto. Dessa forma, as pacientes sempre devem ter a secreção vaginal examinada pela microscopia, seja pelo exame a fresco com preparado salino seja com preparação a 10% de hidróxido de potássio (KOH 10%), que é mais sensível para identificar os fungos ou as hifas (65 a 85% de sensibilidade).

No entanto, 50% das culturas positivas de pacientes sintomáticas têm seu exame microscópico negativo; por isso, se a paciente for sintomática e o exame por microscopia negativo, deve ser feita cultura para fungo da secreção vaginal. O Papanicolaou, embora específico, é insensível. Os meios de cultura são Ágar Sabouraud ou Nickerson.

No diagnóstico da candidíase vaginal, é necessária correlação dos achados clínicos com o exame microscópico e a cultura vaginal.

O tratamento em mulheres assintomáticas é controverso e não recomendado. Os benefícios de se tratar mulheres HIV positivas, colonizadas por *Candida*, e assintomáticas também não estão bem estabelecidos.

O tratamento da candidíase vulvovaginal severa não responde a uma dose única e a tratamentos curtos, necessitando de 5 a 7 dias. Se a candidíase for moderada, o tratamento deve ser realizado com qualquer antimicótico em curtos intervalos. As formulações tópicas são boas; porém, muitas pacientes referem sensação de queimação. Os azóis têm eficácia semelhante. O cetoconazol tem potencial efeito colateral de toxicidade sistêmica. Os azóis têm pouco efeito na candidíase por *Candida glabrata* e tem crescido a tendência do uso de doses tópicas associadas a um agente oral, por curto intervalo. Na gravidez, os azóis tópicos são mais efetivos que a nistatina; porém, o tratamento deve ser realizado por 7 dias.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-11):1-94.
2. Giraldo PC, Babula O, Gonçalves AK, Linhares IM, Amaral RL, Ledger WJ et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 2007; 109(5):1123-8.
3. Reed BD, Zazove P, Pierson CL, Gorenflo DW, Horrocks J. Candida transmission and sexual behaviors and risks for a repeat episode of Candida vulvovaginitis. J Women Health (Larchmt) 2003; 12:979-89.
4. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D et al. Treatment of complicated candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:363-9.
5. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007; 369(9577):1961-71.

**Questões****1. Na maioria das vezes, a paciente com cândida na vagina:**

- a. Deve ser tratada com dose única de azol.
- b. Pode ser tratada após o exame de secreção vaginal.
- c. Não deve ser tratada.
- d. Deve ser tratada por via oral e vaginal.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. A *Candida glabrata*:**

- a. Responde bem aos azóis.
- b. Nunca responde aos azóis.
- c. É responsável pela candidíase recorrente.
- d. É mais comum que a *Candida albicans*.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. A candidíase vulvovaginal é diagnosticada:**

- a. Somente pela história e exame físico.
- b. Somente pelo exame físico.
- c. Pelos exames laboratoriais.
- d. São necessários história, exame físico e laboratorial.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



# Candidíase Vulvovaginal Recorrente

C A S O 17

Maria Dulce Caoro Horie Wojitani

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

C.P.E.N., 33 anos de idade, branca, casada, auxiliar administrativo, natural de São Paulo, residente em Cotia, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Prurido vulvar, queimação e corrimento há meses. Refere uso de inúmeros cremes vaginais, sem melhora.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere coceira e irritação em vulva há mais de 1 ano, acompanhadas de queimação e de corrimento esbranquiçado, que não melhoraram com medicação, tendo feito uso de vários cremes vaginais desde então. Não sabe referir relação dos sintomas com o ciclo menstrual ou com outro fator possivelmente desencadeante. Atualmente, refere também dispareunia de penetração e de profundidade, o que a deixa mais ansiosa, pois deseja uma gestação. É casada há 5 anos e o relacionamento existe há 18 anos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega alergias, inclusive medicamentosas ou alimentares.

**Antecedentes familiares** Mãe falecida por câncer de colo uterino. Tios maternos falecidos por câncer de fígado e de pulmão; um tio materno com câncer de pele. Primo paterno de primeiro grau com câncer de pâncreas.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com fluxo de 7 dias a cada 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 15 anos de idade (único parceiro sexual até hoje).

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Ocasionalmente, usa camisinha. Há 3 anos sem uso de método contraceptivo.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, acianótica, consciente. Ausência de lesões em pele ou mucosas.
- PA: 110 × 60 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos. Parênquima normal, fluxo papilar negativo.
- Abdome: NDN.
- OGE: Pilificação normal para idade e sexo. Leve edema e hiperemia vulvar, com áreas em escoriações.
- Toque: Colo normal posteriorizado. Útero em AVF móvel, volume normal, não doloroso à mobilização. Anexos não palpáveis.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal aumentado, esbranquiçado, grumoso, em média quantidade, parte aderida às paredes vaginais laterais, as quais apresentavam discreto edema.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

*Medida do pH vaginal com fita indicadora*

- < 4,5.



*Exame bacterioscópico pelo método de Gram*

- Células epiteliais abundantes.
- Leucócitos moderados.
- Lactobacilos de Döderlein raros.
- Gram-positivos raros.
- Gram-negativos raros.
- Leveduras presentes.
- *Clue cells* ausentes.
- *Trichomonas* ausentes.

*Cultura do conteúdo vaginal*

- Leveduras.

*Cultura para fungos*

- *Candida albicans*.

*Exames do conteúdo endocervical*

- PCR para *Chlamydia trachomatis*: Positivo.
- Cultura para *Neisseria gonorrhoeae*: Negativa.
- Cultura para micoplasma: Negativa.

*Testes sorológicos*

- HIV: Negativo.
- Herpes: IgG positivo; IgM negativo.
- HTLV: Negativo.
- Hepatites B e C: Negativos.
- RSS: Negativo.

*Citologia oncótica cervicovaginal (sistema de Bethesda)*

- Negativa; classe II de Papanicolaou.

*Parasitológico de fezes (PPF)*

- Negativo (3 amostras).

*Glicemia de jejum*

- 80 mg/dL.

*Teste de tolerância à glicose*

- 50 g de glicose em 100 mg/dL: O resultado pós-estímulo mostrou-se negativo.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Infecção do trato genital: Vulvovaginite.
- Infecção do trato genital: *Chlamydia trachomatis*.

### Diagnóstico etiológico

- Candidíase vulvovaginal.
- Reação alérgica.
- Doença sexualmente transmissível (DST).
- Vaginite citolítica.

## TRATAMENTO

Para a paciente, foram prescritos os seguintes medicamentos:

- Fluconazol, 150 mg, em dose única.
- Doxiciclina, 100 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias (para o casal).
- Hidroxizine®, ao deitar.
- Compressas com camomila em região vulvar.
- Nitrato de miconazol a 2%, via vaginal, durante 7 noites.

A paciente evoluiu com melhora do quadro; porém, 3 meses após o início do tratamento, apresentou prurido vulvar intenso com corrimento grumoso abundante, edema e hiperemia vulvar. Foram realizados novamente os exames de bacterioscopia e cultura do conteúdo vaginal, constatando-se a presença de *Candida albicans*. Foi instituído tratamento com fluconazol, 150 mg, via oral, uma vez ao mês, por 6 meses, além de compressas de camomila no local e uso de Hidroxizine® na presença de prurido intenso. Houve melhora importante do quadro.

## COMENTÁRIOS

A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) é definida como quatro ou mais episódios em 1 ano, com evidências clínicas e laboratoriais. Seu agente etiológico mais frequente é a *Candida albicans*, organismo comensal dimórfico dos tratos genital e gastrointestinal. Outras espécies podem ser responsáveis, como a *Candida glabrata* e a *Candida tropicalis*, porém, em menor frequência.

A recorrência tem importância não apenas pela repercussão econômica, mas, principalmente, pelo desgaste da mulher, que passa a ter alterações de humor, distúrbios sexuais e até mesmo alteração na autoestima.

Para que se obtenha resposta terapêutica satisfatória, é necessário o diagnóstico correto. Deve-se diferenciar uma infecção crônica, que é ativa e persistente por um longo



período, de uma infecção recorrente; neste caso, quando o processo termina, ela permanece ausente por um período curto e tem retorno sintomático.

Mulheres com queixas vaginais devem ser submetidas ao exame ginecológico e, em seguida, devem-se realizar avaliação do pH vaginal, teste de Whiff, microscopia a fresco com hidróxido de potássio (KOH) a 10%, solução salina, bacterioscopia pelo Gram e, nos casos de candidíase recorrente, cultura para fungos (meio de Sabouraud ou de Nickerson).

Irritação, ardência, eritema e prurido vulvar, às vezes fissuras, disúria, dispareunia e corrimento sem odor são algumas das características da candidíase vulvovaginal, não sendo achados específicos. Exames a fresco devem ser feitos no primeiro atendimento, quando se afastam tricomoníase e vaginose bacteriana. Esses exames são realizados com material retirado da parede lateral da vagina com espátula de Ayre ou Swab, depositado em lâmina de vidro e misturado com uma gota de solução fisiológica e outra lâmina com solução de KOH a 10%, cobertas por lamínula. O exame é iniciado com aumento de 10 vezes. Na candidíase vulvovaginal, predominam os lactobacilos, com leve lise celular e presença moderada de leucócitos, e identifica-se a presença de hifas e esporos. O uso do KOH a 10% destrói os elementos celulares, e as hifas e os esporos podem ser melhor visualizados. A não identificação do fungo não descarta a candidíase vulvovaginal. A cultura para fungos não é recomendada inicialmente pelo seu alto custo.

O tratamento da candidíase vulvovaginal recidivante deve ser iniciado nos casos de diagnóstico devidamente documentado. Cerca de 10% das pacientes têm infecção mista e devem ser tratadas por vias diferentes, ou seja, sem o uso de cremes de amplo espectro. Tratando-se de candidíase complicada (recorrente, severa, não *albicans* ou com comprometimento imunológico), o sucesso do tratamento está no regime de supressão com dose prolongada de antifúngico oral: fluconazol, 150 mg, nos dias 1, 4 e 7.

O tratamento de manutenção pode ser com fluconazol, 150 mg, uma vez por semana, durante 6 meses. Nos casos de recidiva comprovadamente documentada pela cultura, reinicia-se o regime de supressão, seguido da manutenção semanal por 1 ano. *Candida glabrata* e outras espécies não *albicans* apresentam maior resistência ao fluconazol. Nesses casos, a administração de ácido bórico, 600 mg, diariamente, por via vaginal, durante 2 semanas, é o recomendado e, se necessário, pode-se usá-lo duas vezes por semana como manutenção. Em casos refratários, recomenda-se nistatina tópica 100.000 U/dia, durante 3 a 6 meses. O uso de violeta de genciana não é recomendado pelo Centers for Disease Control and Prevention; porém, vem sendo usado no nosso Serviço, como embrocação vaginal, com violeta de genciana a 1% aquosa, uma vez por semana, durante 3 semanas.

Quando a vulvite for intensa, associa-se corticosteroide tópico de baixa potência. Banhos de assento com bicarbonato de sódio podem resultar em boa resposta. Muitas vezes, há a necessidade de uso de anti-histamínico ou anti-inflamatório oral por longo período, pois a cândida pode estar associada a outra doença, como dermatite de contato, e o tratamento dessa afecção deve ser feito. Na gravidez, o tratamento é realizado por via vaginal e, de preferência, com nistatina.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian Women. *Clin Infect Dis* 2003; 37:733-7.
2. Linhares IM, Giraldo PC. Candidíase vulvovaginal recorrente: fisiopatogênese, diagnóstico e tratamento. *Rev Med Campinas* 2005; 14(4):373-8.
3. Mardh PA, Rodrigues AG, Genc M, Novikova N, Martinez de Oliveira J, Guaschimo S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidiasis. A review on epidemiology clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS* 2002; 13:522-39.
4. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obst Gynecol* 1985; 152:924-35.
5. Sobel JD. Vulvovaginal candidoses. *Lancet* 2007; 369:1961-71.
6. Witkin SS. Immunology of recurrent vaginitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 15:34-7.



## Questões

**1. Para a definição do quadro de candidíase vulvovaginal recorrente são necessários:**

- a. Três episódios de candidíase vulvovaginal diagnosticados laboratorialmente em 6 meses.
- b. Três episódios de candidíase vulvovaginal diagnosticados clinicamente em 1 ano.
- c. Três ou mais episódios de candidíase vulvovaginal diagnosticados clínica e laboratorialmente em 6 meses.
- d. Quatro ou mais episódios de candidíase vulvovaginal diagnosticados clínica e laboratorialmente em 1 ano.
- e. Quatro episódios de candidíase vulvovaginal diagnosticados laboratorialmente em 1 ano.

**2. Dentre os mecanismos de defesa do hospedeiro, qual o fator provável mais importante na inibição do desenvolvimento da cândida na vagina?**

- a. Imunidade celular mediada.
- b. Imunidade humoral.
- c. O pH vaginal.
- d. Anticorpo anticândida.
- e. Lactobacilos de Döderlein.

**3. Qual a porcentagem das mulheres que apresentam recorrência da candidíase vulvovaginal na população em geral?**

- a. 3%.
- b. 5%.
- c. 10%.
- d. 15%.
- e. 30%.





# Vaginose Bacteriana | CASO 18

Maria Dulce Caoro Horie Wojitani  
Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

S.R.O., 22 anos de idade, negra, solteira, estudante, natural e residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Corrimento e queimação vulvar há 3 meses. Aparecimento de bolhas e úlcera há 1 semana.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere corrimento com cheiro forte há 3 meses aproximadamente, acompanhado de ardor vulvar, que piora após as relações sexuais. Refere que, há 1 semana, ao tomar banho, notou a presença de bolhas na região dos grandes lábios e um pequeno machucado muito doloroso, além de ardor ao urinar.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Refere rinite alérgica. Nega alergias medicamentosas ou alimentares.

**Antecedentes familiares** Irmã com anemia falciforme. Nega diabetes melito (DM) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) no histórico familiar. Pais vivos e saudáveis.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com fluxo de 5 dias a cada 28 dias; nega dismenorreia. Refere uso constante de absorvente interno.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 17 anos de idade. Número de parceiros sexuais até hoje é maior que 5.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação, um parto normal e nenhum aborto.

**Métodos anticoncepcionais** Refere uso de anticoncepcional injetável mensal. Eventualmente, faz uso concomitante de camisinha masculina.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, acianótica, consciente. Ausência de lesões na pele.
- PA: 110 × 70 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima normal, descarga papilar negativa.
- Abdome: NDN.
- OGE: Pilificação normal para idade e sexo. Presença de lesão caracterizada por agrupamento de vesículas de pequeno porte, sob halo hiperêmico, no 1/3 médio do grande lábio à esquerda. Logo abaixo, observa-se lesão ulcerada com bordas regulares e hiperêmicas, sem fundo granulomatoso.
- Toque: Colo normal. Útero em AVE, móvel, indolor à mobilização. Anexos não palpáveis. Ausência de espessamentos ou massas anexiais.
- Especular: Colo com mácula rubra; conteúdo vaginal alterado, acinzentado, bolhoso e fétido.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

*Medida do pH vaginal com fita indicadora*

- pH > 5,0.

*Teste de Whiff*

- Positivo.



*Exame bacterioscópico pelo método de Gram*

- Células epiteliais moderadas.
- Leucócitos ausentes.
- Lactobacilos de Döderlein raros.
- Gram-positivos raros.
- Gram-negativos raros.
- Leveduras ausentes.
- *Clue cells* presentes.
- Tricomonas ausentes.

*Análise do conteúdo vaginal*

- *Mobiluncus* sp.
- *Atopobium vaginae*.

*Exames do conteúdo endocervical*

- PCR para *Chlamydia trachomatis*: Negativo.
- Cultura para *Neisseria gonorrhoeae*: Negativa.
- Cultura para micoplasma: Negativa.
- Ureaplasma: Negativo.

*Testes sorológicos*

- HIV: Negativo.
- Herpes: IgG positivo, IgM positivo.
- HTLV: Negativo.
- Hepatites B e C: Negativos.
- RSS: Negativo.

*Citologia oncótica cervicovaginal (sistema de Bethesda)*

- Negativo; classe II de Papanicolaou.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico sintromico**

- Infecção do trato genital: Vulvovaginite.
- Infecção do trato genital: Virose.

**Diagnóstico etiológico**

- Vaginose bacteriana.
- Herpes genital.

## TRATAMENTO

Foi prescrito aciclovir, 400 mg, via oral (VO), a cada 8 horas, por 7 dias, e clindamicina, 100 mg, via vaginal em óvulos, por 3 dias.

Após o tratamento, houve remissão do quadro sintomático; porém, após 1 mês, reapareceram os sintomas, com mais lesões vesiculosas em grandes e pequenos lábios. A bacterioscopia pelo método de Gram mostrou a presença de *Mobiluncus* sp (bacilos curvos, em forma de vírgula, sugestivos de *Mobiluncus*). A paciente foi, então, tratada com clindamicina, 300 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias, e ácido fólico, 5 mg, VO, com vitamina C, 500 mg, VO, evoluindo bem com o desaparecimento dos sintomas.

## COMENTÁRIOS

### Vaginose bacteriana

Chamada de vaginose, porque não há processo inflamatório, é a causa mais comum de corrimento vaginal e uma das infecções mais frequentes em mulheres em idade reprodutiva. Na vaginose, ocorre um desequilíbrio da flora vaginal, com redução dos lactobacilos produtores de  $H_2O_2$  e aumento de bactérias anaeróbias (*Gardnerella vaginalis*, micoplasmas e *Mobiluncus*). Está associada a vários fatores, como novo ou múltiplos parceiros, duchas vaginais e dispositivo intrauterino. Não é considerada doença sexualmente transmissível.

O principal sintoma da vaginose é o odor forte de peixe, que está relacionado à menstruação e ao coito vaginal.

O diagnóstico é feito pela história, pelo exame físico e por alguns exames simples, como medida do pH vaginal, teste de Whiff e bacterioscopia a fresco, que afastam tricomonas e leveduras. A bacterioscopia pelo Gram indica presença de *clue cells*. Não há necessidade de cultura de secreção vaginal para o diagnóstico da vaginose bacteriana. O diagnóstico é baseado nos critérios de Amsel e Nugent, em que se utilizam dados clínicos e microscópicos, sendo necessários 3 a 4 critérios para sua conclusão:

- Corrimento vaginal fluido, acinzentado, levemente aderente às paredes vaginais.
- Presença de *clue cells*.
- pH vaginal > 4,5.
- Odor de peixe (teste de Whiff).

A presença isolada de *Gardnerella vaginalis* não é critério diagnóstico.

A vaginose bacteriana está associada a complicações pós-operatórias em histerectomia, abortamentos e parto prematuro. Está também associada ao aumento da chance de aquisição do HIV e de transmissão da mulher para o homem. Há aumento do risco de contrair outras doenças sexualmente transmissíveis, como herpes, clamídia e gonorreia.

O tratamento está indicado em todos os casos sintomáticos e recomendam-se a pesquisa e o tratamento da vaginose bacteriana em mulheres que serão submetidas à histerectomia ou à curetagem uterina.



Utiliza-se para o tratamento da infecção metronidazol, 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias, ou metronidazol gel vaginal 0,75%, durante 5 noites. Como alternativa, pode ser usada a clindamicina 2%, via vaginal, por 7 noites. Para as gestantes, recomenda-se o mesmo tratamento, mas a clindamicina deve ser evitada.

No caso de vaginose bacteriana recorrente, o tratamento é feito com metronidazol por um período de 10 a 14 dias, ou gel vaginal, 2 vezes por semana, por 10 dias.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Alfonsi GA, Shlay JC, Parker S, Neher JO. Clinical inquiries. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? J Fam Pract 2004; 53(8):650-2.
2. Atashihi J. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. AIDS 2008; 22:1493-501.
3. Giraldo PC, Amaral PL, Gonçalves AK, Vicentini R, Martins CH, Giraldo H et al. Influência da frequência de coitos vaginais e de prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. Rev Bras Ginecol Obst 2005; 27(5):257-62.
4. Greca ML, Lamine RM. Vaginose bacteriana. Femina 2004; 32(8):659-62.
5. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. Sex Transm Dis 2007; 34(11):864-9.

## Questões

**1. Qual é a porcentagem dos quadros assintomáticos na vaginose bacteriana?**

- a. 50%.
- b. 10%.
- c. 15%.
- d. 30%.
- e. 5%.

**2. Qual é a importância da vaginose bacteriana?**

- a. Sintomas desagradáveis e repercussões na sexualidade.
- b. Complicações pós-cirúrgicas.
- c. Complicações no ciclo gravídico-puerperal.
- d. Associação com doença inflamatória pélvica principalmente em mulheres HIV positivas.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**3. Qual é o mecanismo provável pelo qual a vaginose bacteriana facilitaria a aquisição do HIV?**

- a. Diminuição de lactobacilos, diminuindo a defesa local.
- b. pH > 4,5, que levaria à ativação e à multiplicação de CD4.
- c. Aumento da IL-10, que altera a suscetibilidade macrofágica ao HIV.
- d. Diminuição da SLPI.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.



Iara Moreno Linhares

Maria Dulce Caoro Horie Wojitani

### IDENTIFICAÇÃO

A.L.C., 20 anos de idade, branca, solteira, secretária, auxiliar administrativa, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Corrimento com prurido há aproximadamente 4 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Refere corrimento de cor branca e prurido praticamente todos os dias, com piora acentuada no período pré-menstrual. O incômodo causado pelos sintomas é constante, chegando a interferir nas atividades diárias em fases de piora. Já fez vários exames e tratamentos para candidíase recorrente, mas os sintomas persistem, motivo pelo qual se encontra bastante desanimada.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 14 anos de idade. Ciclos regulares, com fluxo abundante durante 5 dias e intervalo de 28 dias; dismenorreia ocasional.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 17 anos de idade. Dispareunia de superfície leve; libido e orgasmo presentes. Entretanto, sente-se inibida nas relações, pois acha que o parceiro pode perceber que ela tem corrimento. Não mantém relações sexuais há 2 meses. Teve um parceiro sexual nos últimos 6 meses e dois parceiros durante toda a vida.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Sintomas urinários** NDN.

**Sintomas mamários** NDN.

**Métodos anticoncepcionais** Atualmente, não utiliza porque não tem vida sexual. Quando tinha relações, utilizava pílula (*sic*). Usou preservativo, de maneira inconstante, apenas no início do relacionamento com o primeiro parceiro sexual.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Sem anormalidades.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem abaulamentos ou retrações, ausência de linfonodos palpáveis, parênquima sem anormalidades, expressão negativa.
- Abdome: Sem abaulamentos ou massas palpáveis, indolor à palpação superficial ou profunda.
- OGE: Pilificação normal para idade e sexo; conformação labial normal, ausência de hiperemia ou outras alterações no introito vaginal; presença de corrimento branco em quantidade moderada, exteriorizando-se pela vulva.
- Toque: Colo discretamente doloroso à mobilização. Corpo uterino em AVF, tamanho e consistência normais, móvel. Anexos palpáveis, discretamente dolorosos ao toque, sem tumorações.
- Especular: Presença de conteúdo vaginal de cor branca, em quantidade aumentada, espesso, não aderente às paredes vaginais. Paredes vaginais e colo discretamente hiperemiados. Colo epitelizado. Ausência de descarga pelo orifício externo do colo. Teste das aminas negativo e pH vaginal = 4,0.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

#### *Bacterioscopia a fresco de conteúdo vaginal*

- Ausência de fungos ou tricomonas.

*Bacterioscopia do conteúdo vaginal com coloração pelo método de Gram*

- Presença de células epiteliais ++.
- Presença de alguns núcleos isolados.
- Lactobacilos de Döderlein ++++.
- Leucócitos +.
- Cocos Gram-positivos +.
- Cocos Gram-negativos ausentes.
- Bacilos Gram-negativos ausentes.
- Ausência de outros elementos.
- Pesquisa de *clue cells* negativa.

*Bacterioscopia do conteúdo cervical com coloração pelo método de Gram*

- Presença de células epiteliais +.
- Lactobacilos de Döderlein +++.
- Leucócitos +.
- Cocos Gram-positivos ausentes.
- Cocos Gram-negativos ausentes.
- Bacilos Gram-negativos ausentes.
- Ausência de outros elementos.

*Cultura para fungos em meio específico (Sabouraud)*

- Negativa.

*Exames do conteúdo endocervical*

- PCR para *Chlamydia trachomatis*: Positivo.
- PCR para *Neisseria gonorrhoeae*: Negativo.
- Cultura para micoplasma: Negativa.

*Citologia oncótica cervicovaginal*

Resultado negativo para lesões intraepiteliais ou malignidade.

*Hemograma*

Sem anormalidades.

*Glicemia de jejum*

- 90 mg/dL.

*Parasitológico de fezes*

Negativo.



## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Candidíase recorrente.
- Vaginite citolítica.
- Cervicite por *Chlamydia trachomatis* (assintomática).

## TRATAMENTO

A paciente realizou nova cultura para fungos no período pré-menstrual, com resultado negativo para *Candida* sp. Foi colhida nova bacterioscopia com coloração pelo método de Gram, solicitando-se a observação de núcleos desnudos e citólise, associados ao aumento na quantidade de *Lactobacillus* sp.

Até o momento, não existe tratamento padronizado para a vaginite citolítica. Têm sido utilizadas medidas com o objetivo de diminuir a acidez presente na vagina, como o uso de duchas com solução de bicarbonato de potássio (30 a 60 g de bicarbonato de sódio em 1 L de água fervida), especialmente no período em que os sintomas são mais intensos.

É importante lembrar que a infecção genital por *Chlamydia trachomatis* na mulher é, na maioria das vezes, assintomática e a positividade para o exame é encontrada no rastreamento. Da mesma maneira que, neste caso, a infecção estava associada à vaginite citolítica, pode ocorrer conjuntamente com outras vulvovaginites e cervicites; é importante que o ginecologista esteja atento a esse aspecto.

## COMENTÁRIOS

A paciente com vulvovaginite sem um agente etiológico aparente é muitas vezes considerada portadora de algum distúrbio psicológico ou de candidíase recidivante, diagnóstico erroneamente feito com base apenas no aspecto do conteúdo vaginal. A análise do mesmo sem o uso da microscopia é o motivo do erro.

As queixas da paciente portadora de vaginite citolítica podem ser representadas por prurido, queimação, dispareunia e disúria; os sintomas são cíclicos, aumentados na fase lútea. A repetição dos sintomas torna frequente a prática da automedicação com diferentes tipos de cremes vaginais, sem sucesso, e que, por vezes, pode levar ao aparecimento de processos alérgicos, piorando o prurido.

A vaginite citolítica pode ser facilmente diagnosticada; os critérios incluem conteúdo vaginal aumentado, de coloração esbranquiçada, por vezes aderido às paredes vaginais. A medida do pH vaginal encontra-se abaixo de 4,5. Na microscopia, são observadas abundantes células epiteliais descamadas, lise celular e presença de núcleos desnudos, escassez ou ausência de leucócitos e presença de numerosos *Lactobacillus*. É importante excluir a presença de fungos e outros agentes.

Ainda são pouco conhecidos os mecanismos reguladores da colonização vaginal por *Lactobacillus* e os processos determinantes do pH vaginal. Existem novas hipóteses sugerindo que o pH vaginal não depende apenas da atuação dos *Lactobacillus* sobre as células epiteliais descamadas, mas que ele também seria determinado pelo metabolismo intracelular; a produção de ácido láctico ocorreria por meio da gliconeogênese que ocorre no interior das células do epitélio vaginal e o mesmo seria liberado para o meio externo no conteúdo vaginal. Por outro lado, os mecanismos que possibilitam a maior proliferação e o excesso de *Lactobacillus* na vagina também não estão determinados.

Assim, para o tratamento efetivo da vaginite citolítica, são necessárias novas pesquisas para melhor conhecer a regulação da microflora e do pH vaginal.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Cerikciouglu N, Beksac MS. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. Infect Dis Obstet Gynecol 2004; 12(1):13-6.
2. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis: a common cause of vaginitis. In: Horowitz BJ, Mardh PA (eds.). Vaginitis and vaginosis. New York: Wiley-Liss, 1991. p.181-5.
3. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1991; 165(4):1245-9.
4. Hills RL. Cytolytic vaginosis and lactobacillosis: consider these conditions with all vaginosis symptoms. Adv Nurse Pract 2007; 15(2):45-8.
5. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and *Lactobacilli*. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(2):120. E1-5. Epub 2010.

## Questões

**1. A vaginite citolítica é causada por:**

- a. Proliferação excessiva de *Lactobacillus*.
- b. Alcalinização do pH vaginal.
- c. Proliferação de bactérias anaeróbias que fazem parte da microflora vaginal.
- d. HPV.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. A vaginite citolítica é diferenciada da candidíase vulvovaginal por:**

- a. Prurido.
- b. Aumento da sintomatologia no período pré-menstrual.
- c. Ausência de *clue cells* à bacterioscopia com coloração pelo método de Gram.
- d. Todas as alternativas anteriores.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. A vaginite citolítica ocorre na seguinte faixa etária:**

- a. 11 a 15 anos de idade.
- b. 20 a 30 anos de idade.
- c. 45 a 55 anos de idade.
- d. Todas as alternativas anteriores.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



## Herpes Genital – HSV | CASO 20

Lana Maria de Aguiar

Tania Saalfeld Aida

### IDENTIFICAÇÃO

A.S.C., 25 anos de idade, branca, secretária, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor e ardor intenso para urinar há 2 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere sentir muita dor e dificuldade ao urinar e, por consequência, tem urinado menos vezes. A disúria ocorre no início da micção. Além disso, refere que está com corrimento fétido e “feridas” na vulva, o que também dificulta a higiene. Teve febre, não medida há 3 dias, que passou espontaneamente. Foi ao pronto-socorro onde foi medicada com Floxacin®, sem melhora. Nega quadro semelhante anteriormente.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos regulares.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade. Uso de anticoncepcional oral; parceiro único.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Aparelhos cardiovascular e pulmonar sem alterações.
- Não há lesões em outras áreas do corpo.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: Sem anormalidades.
- OGE: Várias lesões ulceradas (erosões) comprometendo principalmente a face interna dos pequenos lábios e vestíbulo (Figura 1). As lesões ficam confluentes, apresentando-se em vários diâmetros. Há uma secreção tipo fibrina amarelada, com odor fétido sobre várias lesões. Edema de pequenos lábios.
- OGI: Feito com muita dificuldade, o exame especular pôde ser realizado com o uso de lidocaína em geleia e indicou presença de erosão no colo do útero e a mesma fibrina recobrindo-o.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Hemograma: Normal.
- RSS: Negativa.
- HIV (ELISA): Não reagente.
- HSV: IgG reagente, IgM não reagente.
- Raspado do fundo da lesão: Presença de células gigantes multinucleadas, compatíveis com a hipótese diagnóstica de herpes (Figura 2).

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Úlceras genitais agudas.

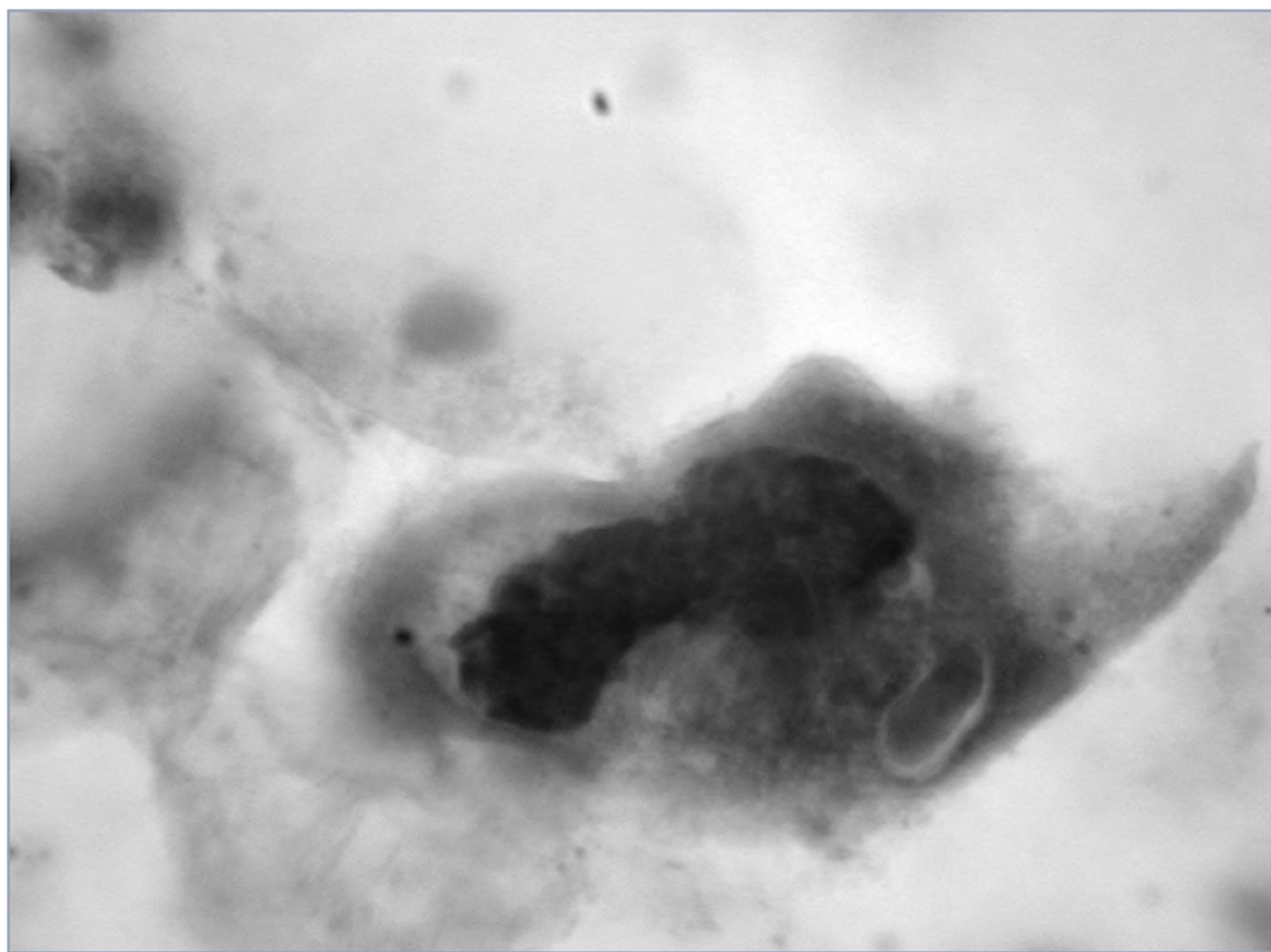
### Diagnóstico etiológico

- Herpes genital.
- Cancro mole.
- Sífilis.
- Aftas genitais.





**Figura 1** Herpes genital. ㊟



**Figura 2** Citodiagnóstico de herpes genital. ㊟



**Diagnóstico final**

- Herpes genital.

**TRATAMENTO**

Foi feito com aciclovir, 400 mg, via oral (VO), a cada 8 horas por 10 dias, ou o mesmo medicamento, na dose de 200 mg, VO, a cada 3 horas, 3 vezes ao dia (não durante a noite), por 10 dias. Banhos de assento com permanganato de potássio (1:40.000) também foram recomendados para o alívio dos sintomas, bem como a aplicação de lidocaína em geleia antes das micções. Analgésicos e anti-inflamatórios podem ser utilizados, se necessário.

É importante sempre orientar a paciente que, apesar do tratamento, as lesões levam de 9 a 10 dias para desaparecerem e que pode haver recidiva, mas sem a mesma intensidade.

**COMENTÁRIOS****Vírus do herpes simples (HSV)**

Herpes genital é uma doença infectocontagiosa sujeita a crises de repetição e é a causa mais comum de lesão ulcerativa genital. Pode ser transmitida por contato sexual ou através do canal do parto em gestantes infectadas; porém, em muitos casos, a fonte de contaminação não é definida. Sua presença, por se tratar de uma ulceração, aumenta o risco relativo de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 18,2%.

O agente etiológico é o herpes simples, que tem dois sorotipos: HSV-1 e HSV-2. O HSV-1 ocorre mais em lesões de lábios, face e regiões expostas à luz solar. O HSV-2, que predomina na região genital, são DNA-vírus. Seu período de incubação varia de 1 a 26 dias após o contágio que, em geral, acontece através de lesões ulceradas ou vesiculadas; porém, pode advir de pacientes assintomáticas, sendo difícil precisar a contaminação.

A primoinfecção, portanto, em indivíduos que nunca tiveram contato com o vírus, é precedida de sintomas subjetivos, como febre, mialgia e retenção urinária, seguidos de eritema, ardor, prurido e dor local, com aparecimento de vesículas agrupadas, que permanecem por 4 a 5 dias e depois sofrem erosão. Todo o processo dura de 2 a 3 semanas, sendo acompanhado de adenopatia inguinal ou femoral em 75% dos casos.

Recidivas podem ocorrer, pois o HSV fica latente na bainha de mielina dos nervos periféricos, sendo menos intensas do que no primeiro surto. Em pacientes com imunossupressão (aids ou outras situações), as lesões, em geral, são maiores e mais dolorosas.

O diagnóstico é clínico; entretanto, alguns exames laboratoriais podem auxiliar na identificação. O material obtido por raspado das lesões pode ser encaminhado para citodiagnóstico (Papanicolaou e/ou Giemsa), cultura em meio celular ou biologia molecular (PCR, captura híbrida). A biópsia para exame histopatológico pode ser utilizada nos casos de ulceração extensa ou crônica. Sorologia com IgM em elevação é encontrada na fase ativa, embora a IgG só apareça 4 semanas depois. O tratamento pode ser feito com:

- Aciclovir, 400 mg, VO, a cada 8 horas, por 7 a 10 dias.
- Fanciclovir, 250 mg, VO, a cada 8 horas, por 7 a 10 dias.
- Valaciclovir, 1 g, VO, a cada 12 horas, por 7 a 10 dias.

Nas recidivas, os esquemas de tratamento são os mesmos; contudo, a duração é de 5 dias. Alguns autores preconizam a terapia de supressão se houver 6 ou mais episódios em 1 ano, com aciclovir, 400 mg, VO, a cada 12 horas, ou fanciclovir, 250 mg, VO, a cada 12 horas, ou valaciclovir, 500 mg, VO, a cada 12 horas, por um período de pelo menos 6 meses.

O comprometimento do sistema nervoso central ou doenças disseminadas são complicações que podem ocorrer. Complicações como malformações congênitas, como hidrocefalia e coriorretinite, abortamento e restrição de crescimento intrauterino, podem ocorrer na infecção da gestante. Estudos têm revelado que a terapia de supressão com aciclovir, 400 mg, a cada 8 horas, a partir da 36ª semana da gestação e cesariana eletiva trazem benefícios.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com infecção bacteriana, cancro mole e cancro duro, esfoliação traumática e aftas genitais. Algumas viroses podem se apresentar com úlcera genital, como a infecção pelo citomegalovírus, cujo diagnóstico é feito pela histologia (imuno-histoquímica), e com a mononucleose (vírus Epstein-Barr), com diagnóstico pela sorologia e suspeita clínica.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Chen KT, Segú M, Lumey LH, Kuhn L, Carter RJ, Bulterys M et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1341-8.
2. Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG* 2011; 118(2):187-92.
3. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1):CD004946.
4. Jonsson MK, Wahren B. Sexually transmitted herpes simplex viruses. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(2):93-101.
5. Lupi O. Herpes simples. In: Passos MRL (ed.). *Deesetologia, DST*. 5.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005. p.583-98.



## Questões

**1. Paciente sexualmente ativa que não usa preservativo e apresenta ferida genital dolorosa com evolução de 1 semana. Como proceder?**

- a. Tratar sífilis exclusivamente.
- b. Tratar herpes, sífilis e cancro mole.
- c. Fazer biópsia e encaminhar para exame histológico.
- d. Pesquisar herpes genital, cancro mole e sífilis.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Em uma clínica de DST, a paciente apresenta feridas genitais. Qual deve ser o procedimento padrão?**

- a. Elaborar cuidadosa anamnese e exame clínico satisfatório.
- b. Descartar herpes, sífilis e cancroide para, depois, investigar aftas genitais, outras doenças autoimunes e HIV.
- c. Fazer biópsia se a evolução da úlcera for de mais de 4 semanas.
- d. Tratar antes de qualquer exame.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Paciente jovem, 23 anos de idade, com disúria há 3 dias. Qual a conduta a ser seguida?**

- a. Exame de urina.
- b. Exame de secreção vaginal.
- c. O exame clínico e a história podem fazer o diagnóstico de herpes.
- d. É necessária a presença de vesículas para o diagnóstico de herpes.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



Cristiane Lima Roa  
Arlete Gianfaldoni  
Lana Maria de Aguiar

**IDENTIFICAÇÃO**

M.S., 23 anos de idade, branca, solteira, balconista, natural e procedente de São Paulo, SP.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Corrimento amarelo há 15 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere corrimento amarelado e disúria há 15 dias. Relata que apresentou piora pós-coito e sangramento discreto durante o mesmo (sinusorragia). O namorado refere disúria e saída de secreção amarela pela uretra neste mesmo período (*sic*).

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Pai portador de hipertensão arterial sistêmica.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 15 anos de idade; dois parceiros até o momento.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Faz uso de anticoncepcional oral.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 60 kg.
- Aparelhos cardiovascular e pulmonar sem alterações.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: Plano, flácido, DB negativo, Giordano negativo.
- OGE: Sem alterações.
- OGI: Sem alterações.
- Especular: Colo friável, presença de mácula rubra periorificial e secreção endocervical branca amarelada abundante.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Sífilis (VDRL): Negativo.
- Hepatite C (HCV): Não reagente.
- Hepatite B: Não reagente.
- HIV (ELISA): Não reagente.
- Gram da secreção endocervical: Presença de diplococo intracelular Gram-negativo.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintomático

- Corrimento genital (cervicite).

### Diagnóstico etiológico

- Cervicite gonocócica.
- Cervicite por clamídia.
- Tricomoníase.

TRATAMENTO

Com diagnóstico clínico de gonorreia, foi prescrita dose única de ceftriaxona, 125 mg, intramuscular (IM). Comumente, trata-se clamídia em conjunto com azitromicina, 1 g, via oral (VO), em dose única. Entretanto, o ideal é tratar a cervicite por clamídia com doxiciclina, 100 mg, 2 vezes ao dia, por 7 dias (Figura 1).

COMENTÁRIOS

A gonorreia encontra-se entre as mais antigas doenças humanas conhecidas, havendo referências da uretrite venérea nos escritos chineses, no Velho Testamento bíblico e em outras literaturas da Antiguidade.

O nome gonorreia origina-se do grego e foi Galeno (130-200 d.C.) que assim a denominou: gonorreia (*gonos* = espermatozoide + *rhoia* = corrimento), pela semelhança do exsudato purulento com o sêmen.

A gonorreia é causada pela *Neisseria gonorrhoeae*, um diplococo Gram-negativo que se agrupa aos pares dentro dos leucócitos. Trata-se de uma doença sexualmente transmissível (DST), podendo ascender no trato genital acoplada aos espermatozoides.

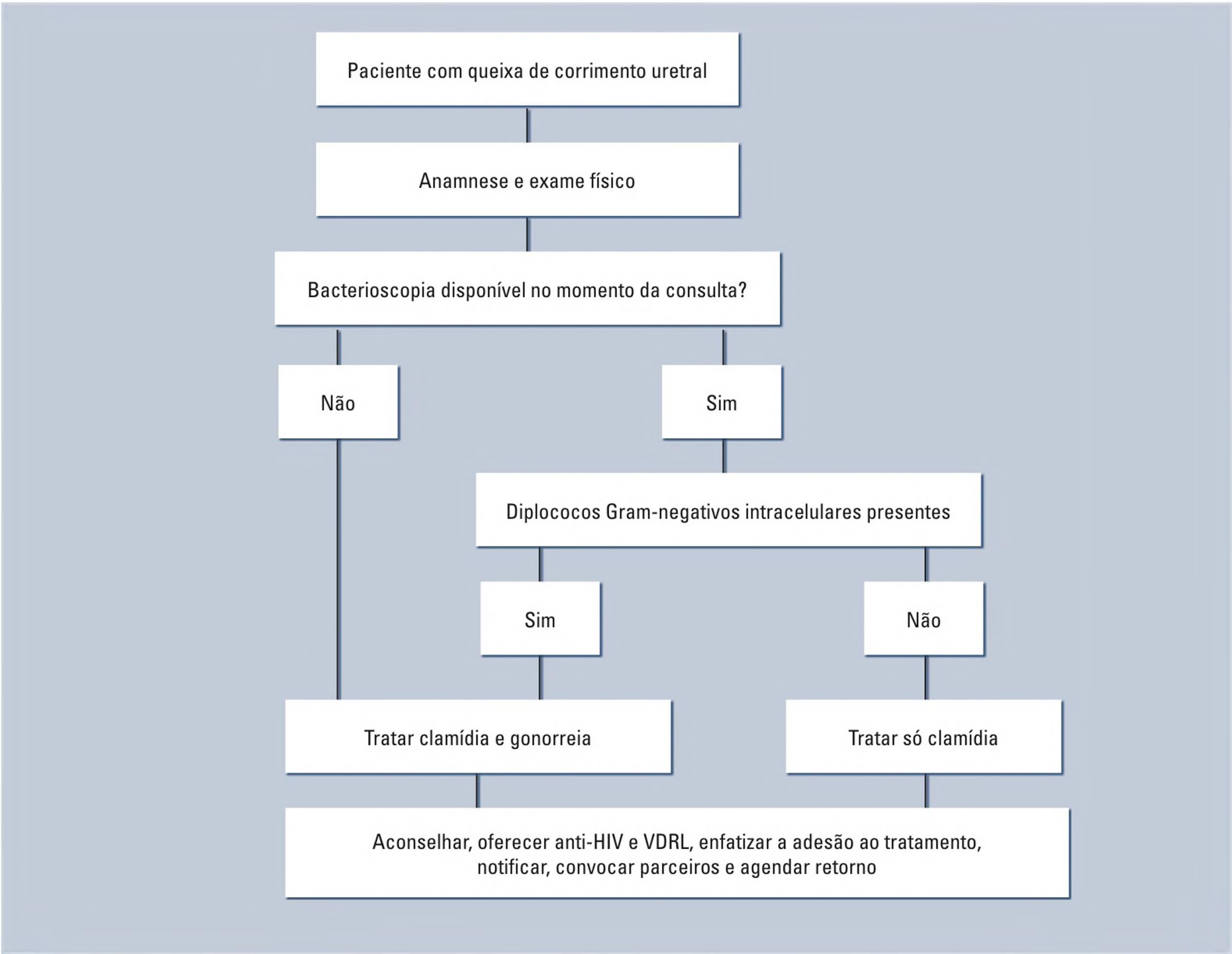


Figura 1 Fluxograma para casos de corrimento uretral.



O período de incubação no homem é de 4 a 5 dias e, na mulher, por volta de 15 dias.

Noventa por cento dos homens acometidos são sintomáticos, apresentando uretrite gonocócica; em contrapartida, nas mulheres, 75% dos casos são assintomáticos. O patógeno tem predileção pelo epitélio colunar, ocasionando cervicites; essa infecção é análoga à infecção uretral masculina.

No exame físico, podem-se notar eritema endocervical, friabilidade do colo uterino e corrimento mucopurulento similar à secreção uretral masculina.

O diagnóstico é feito pelo exame bacteriológico de material da uretra e endocérvice. A presença de diplococos Gram-negativos intracelulares sugere o diagnóstico. Em caso de dúvida, utiliza-se o meio de cultura de Thayer-Martin.

A sensibilidade da cultura da secreção uretral em homens é de 95%; nas mulheres, a sensibilidade desse exame, utilizando como amostra a secreção endocervical, é de 80 a 90%.

A ampliação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sensibilidade comparável ou até mesmo superior à cultura; porém, a experiência clínica é limitada. Nos locais possíveis de serem realizados os exames de PCR e captura de híbridos, estes devem ser utilizados para o diagnóstico de infecção por gonococo e/ou clamídia.

O tratamento pode ser feito com um dos seguintes medicamentos:

- Ceftriaxona, 125 mg, IM, em dose única.
- Penicilina G procaína, 4800000 UI, precedida de 1 g de probenecida.
- Tianfenicol, 2,5 g, VO, em dose única.
- Ofloxacina, 400 mg, VO, em dose única.
- Ciprofloxacina, 500 mg, VO, em dose única.

Aconselha-se o tratamento em conjunto da clamídia com azitromicina, 1 g, em dose única, ou doxiciclina, 100 mg, VO, por 7 dias. Os parceiros devem ser convocados, examinados e tratados preferencialmente com o mesmo fármaco e tempo de tratamento.

A infecção gonocócica pode ter complicações, como endometrite, salpingite com infertilidade como sequela, gestação ectópica e algia pélvica. Na vulva, pode acometer a glândula de Bartholin levando à formação de abscessos (Figura 2).

É importante salientar que o atendimento de pacientes com DST visa a interromper a cadeia de transmissão adequada e efetivamente, evitando suas complicações e cessando seus sintomas.



**Figura 2** Abscesso de glândula de Bartholin direita. 9

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bignell C. Antibiotic treatment of gonorrhoea: clinical evidence for choice. *Genitourin Med* 1996; 72(5):315-20.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. Recommendations and Reports 1998; 47(RR-1):1-58.
3. Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 4.ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p.1909-27.
4. Passos MRL. Doenças sexualmente transmissíveis – Atenção global à saúde da mulher e da família. In: Ramos JG, Urbanetz AA (eds.). *Programa de atualização em ginecologia e obstetrícia*. Porto Alegre, 2004.
5. Penna GO, Hajjar LA, Braz TM. Gonorréia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33:451-64.
6. Zamith R, Nicolau SM, Baracat EC, Lima GR. Corrimento genital. In: Baracat EC, Lima GR (eds.). *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar Unifesp – Escola Paulista de Medicina – Ginecologia*. Barueri: Manole, 2005. p.105-22.

## Questões

**1. Paciente com corrimento amarelado ao exame especular e disúria arrastada há 10 dias. Uro-cultura negativa. Qual é o diagnóstico provável?**

- a. Vaginose bacteriana.
- b. Candidíase.
- c. Gonorreia.
- d. Vaginite citolítica.
- e. Infecção por clamídia.

**2. Paciente de 23 anos de idade, com exame bacterioscópico de secreção uretral e endocervical com presença de diplococos Gram-negativos. O quadro sugere infecção por:**

- a. Tricomoníase.
- b. Sífilis.
- c. Clamídia.
- d. Gonococos.
- e. *Escherichia coli*.

**3. As complicações da gonorreia são:**

- a. Bartholinite e pelviperitonite.
- b. Salpingite e peri-hepatite.
- c. Endocardites e meningites.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Duas alternativas estão corretas.



Iara Moreno Linhares

Maria Dulce Caoro Horie Wojitani

### IDENTIFICAÇÃO

M.C.B.C., 32 anos de idade, branca, casada, auxiliar administrativa, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ardor vaginal e prurido após as relações sexuais há 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** Ardor vaginal e coceira após relações sexuais sem o uso de preservativo há aproximadamente 1 ano. Os sintomas ocorrem logo após as relações e permanecem por horas, algumas vezes tornando-se insuportáveis (*sic*). Já fez vários tratamentos para candidíase recorrente, com cremes vaginais e comprimidos por via oral. Seu parceiro também já foi tratado com comprimidos várias vezes. Refere estar cansada de ir ao ginecologista e, atualmente, simplesmente vai à farmácia e compra algum “creme para candidíase” porque já conhece vários deles. No entanto, ultimamente, os cremes têm ajudado pouco, pois a coceira permanece.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Rinite alérgica (*sic*) ocasional.

**Antecedentes pessoais** Alergia à penicilina.

**Antecedentes familiares** Mãe apresenta alergia à poeira (*sic*).

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com fluxo em quantidade normal; nega dismenorreia.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade. Nega dispareunia ou sinusorragia. Libido diminuída e orgasmo ocasional após o início dos sintomas. Pratica sexo oral ocasionalmente. Nega sexo anal. Dois parceiros durante toda a vida. Tem um parceiro sexual há 2 anos.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Sintomas urinários** NDN.

**Sintomas mamários** NDN.

**Métodos anticoncepcionais** Contraceptivo hormonal oral combinado.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Sem anormalidades.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem abaulamentos ou retrações, ausência de linfonodos palpáveis, parênquima sem anormalidades, expressão negativa.
- Abdome: Sem abaulamentos ou massas palpáveis, indolor à palpação superficial ou profunda.
- OGE: Pilificação normal para idade e sexo. Conformação labial normal, presença de hiperemia no introito vaginal e discreto corrimento vaginal de aspecto fluido e cor esbranquiçada.
- OGI: Colo indolor à mobilização. Corpo uterino em AVF, tamanho e consistência normais, móvel. Anexos palpáveis, sem tumorações. Paciente refere discreto desconforto ao exame dos anexos.
- Especular: Presença de conteúdo vaginal aumentado, coloração esbranquiçada, aspecto fluido, não aderente às paredes vaginais. Paredes vaginais e colo discretamente hiperemiados. Colo epitelizado. Teste das aminas negativo; pH vaginal = 4,5.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

#### *Bacterioscopia a fresco de conteúdo vaginal*

- Ausência de fungos ou tricomonas.

*Bacterioscopia do conteúdo vaginal com coloração pelo método de Gram*

- Presença de células epiteliais ++.
- Lactobacilos de Döderlein +.
- Leucócitos +++.
- Cocos Gram-positivos +.
- Cocos Gram-negativos ausentes.
- Bacilos Gram-negativos +.
- Ausência de outros elementos.

*Bacterioscopia do conteúdo cervical com coloração pelo método de Gram*

- Presença de células epiteliais +.
- Lactobacilos de Döderlein +.
- Leucócitos +.
- Cocos Gram-positivos ausentes.
- Cocos Gram-negativos ausentes.
- Bacilos Gram-negativos +.
- Ausência de outros elementos. Pesquisa de *clue cells* negativa.

*Exames do conteúdo endocervical*

- PCR para *Chlamydia trachomatis*: Negativo.
- PCR para *Neisseria gonorrhoeae*: Negativo.
- Cultura para micoplasma: Negativa.

*Citologia oncótica cervicovaginal*

- Negativa para lesões intraepiteliais ou malignidade.

*Colposcopia*

- Colo epitelizado; teste de Schiller negativo.

*Hemograma*

- Sem anormalidades.

*Parasitológico de fezes*

- Negativo.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico etiológico**

- Candidíase recorrente (embora com exames negativos, no momento).
- Vulvovaginite alérgica.



## TRATAMENTO

Repetiu-se a cultura para fungos no período pré-menstrual, com resultado negativo para *Candida* sp. Dessa maneira, foi excluída a hipótese de candidíase vulvovaginal, permanecendo, então, a hipótese de vulvovaginite alérgica. A paciente foi orientada a usar preservativo em todas as relações sexuais por um período de 3 meses, como prova terapêutica.

Com o uso do preservativo, os sintomas praticamente desapareceram, o que levou à conclusão de que algum processo alérgico estaria ocorrendo quase que imediatamente após as relações sexuais. A confirmação do diagnóstico foi obtida com a dosagem da imunoglobulina E (IgE) no conteúdo vaginal. Entretanto, tal teste não tem sido rotineiramente realizado na prática clínica, sendo utilizado apenas para pesquisas.

O uso de medicamentos antialérgicos antes do relacionamento sexual tem sido medida adjuvante preconizada. Entretanto, nos casos mais graves, poderia ser indicada a dessensibilização, mas o procedimento ainda está em fase experimental e restrito aos centros de pesquisa. O uso de cremes vaginais é contraindicado, já que vários deles têm como base o propilenoglicol, substância com propriedades alergênicas e que, portanto, poderia desencadear ou piorar os quadros alérgicos em pessoas predispostas.

## COMENTÁRIOS

Em 1967, foi descrito pela primeira vez um caso de reação anafilática ao plasma seminal humano. Posteriormente, foi observada a reatividade cutânea a alérgenos contidos no plasma seminal humano em mulheres que tiveram anafilaxia após o ato sexual; em algumas pacientes, foram detectados níveis elevados de anticorpo IgE.

Pela exposição repetitiva à proteína estranha, no caso o plasma seminal, a mulher suscetível pode ser sensibilizada. Tal fato implica o aparecimento de diversos tipos de reações que podem ocorrer imediatamente ou algum tempo após o coito. Essas reações geralmente ocorrem em mulheres abaixo dos 40 anos de idade e que possuem história familiar de atopia.

As reações locais envolvem processo inflamatório vaginal, que se manifesta, clinicamente, com ardor, queimação, prurido e sensibilidade dolorosa. Essas reações locais ocorrem na vulva e também podem acometer outros locais que tiveram contato com o sêmen. Os sintomas podem ocorrer imediatamente após a exposição ou dentro de 1 ou mais horas após o coito. A sensibilidade ao sêmen deve ser diferenciada da hipersensibilidade ao látex, a agentes espermicidas ou a lubrificantes.

Além das reações locais, podem ocorrer reações sistêmicas, como urticária generalizada, angioedema, sintomas gastrointestinais, exacerbação de eczema atópico existente ou, raramente, perda de consciência e choque anafilático.

O diagnóstico da sensibilidade ao plasma baseia-se na anamnese e deve incluir a supressão dos sintomas com o uso de preservativo. Inclui ainda a presença de anticorpos

IgE específicos a uma ou mais proteínas antigênicas do plasma seminal associados à ausência de distúrbios que possam causar sintomas semelhantes.

A alergia ao coito pode ser erroneamente diagnosticada como vaginite inespecífica. Pode ser facilmente negligenciada pelo ginecologista porque ocorre imediatamente após o coito e desaparece após algumas horas.

A vulvovaginite alérgica também pode ocorrer em mulheres previamente sensibilizadas e posteriormente expostas a alérgenos exógenos, como alimentos, medicamentos ou agentes infecciosos durante a atividade sexual. Reações alérgicas ainda podem ocorrer em razão da presença de alérgenos exógenos no sêmen que, sendo depositados no fluido vaginal durante o coito, desencadeiam os sintomas descritos. O depósito de IgE produzida pelo parceiro alérgico pode, algumas vezes, causar sintomas de alergia vaginal.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Halpern BN, Ky T, Robert B. Clinical and immunological study of an exceptional case of reaginic type sensitization to human seminal fluid. *Immunol* 1967; 12:247-58.
2. Jones WR. Allergy to coitus. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1991; 31(2):137-41.
3. Levine Bb, Siraganian RP, Schenkein I. Allergy to human seminal plasma. *N Engl J Med* 1973; 228:894-6.
4. Mittman RJ, Bernstein DI, Adler TR, Korbee L, Nath V, Gallagher JS et al. Selective desensitization to seminal plasma protein fractions after immunotherapy for postcoital anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(6pt1):954-60.
5. Shah A, Panjabi C. Human seminal plasma allergy: a review of a rare phenomenon. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:827-38.
6. Weldinger S, Ring J, Kohn FM. IgE-mediated allergy against human seminal plasma. *Chem Immunol Allergy* 2005; 88:128-38.
7. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. Recurrent vaginitis as a result of sexual transmission of IgE antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1):32-6.

## Questões

**1. São sintomas de alergia vaginal:**

- a. Ardor.
- b. Prurido.
- c. Corrimento.
- d. Odor fétido às relações sexuais.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Assinale a afirmativa correta:**

- a. Alergia vaginal é sempre causada pelo esperma.
- b. Alergia vaginal pode ser causada por processos alérgicos que ocorrem no parceiro sexual.
- c. A dessensibilização aos alérgenos é procedimento rotineiramente realizado.
- d. A alergia vaginal é sempre associada a processo infeccioso vaginal.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. É correto afirmar que:**

- a. Os cremes vaginais são indicados no tratamento da vulvovaginite alérgica.
- b. O uso de preservativo constante e por período prolongado é medida adjuvante no diagnóstico da alergia vaginal.
- c. Ao exame especular, a presença de conteúdo vaginal aumentado e de cor esbranquiçada é patognomônico de infecção por fungos.
- d. O teste das aminas auxilia no diagnóstico da alergia vaginal.
- e. Duas das alternativas acima estão corretas.



Eduardo Vieira da Motta

## IDENTIFICAÇÃO

E.C., 31 anos de idade, negra, casada, bancária.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor abdominal há 2 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Há 2 dias, refere dor de início súbito no abdome, na região hipogástrica. A dor apresentou início insidioso, com cólica contínua com irradiação lombar, sem fatores de melhora ou piora. Notou dispareunia de profundidade e sangramento discreto concomitante em tentativa de relação sexual há 1 dia. Com a piora progressiva e à deambulação, procurou atendimento médico. Nega alterações gastrointestinais e refere discreta disúria sem polaciúria.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega uso de medicamentos ou cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Mãe com carcinoma mamário.

**Antecedentes menstruais** Ciclos menstruais regulares, fluxo com duração de 5 dias e intervalo de 28 dias.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Início da atividade sexual aos 18 anos de idade; mantém parceiro fixo há 6 anos. Nega doenças ginecológicas prévias.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações e 2 partos normais, sendo o último há 2 anos.

**Métodos anticoncepcionais** Inserção de DIU de cobre há 28 dias (final do período menstrual prévio).

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, hidratada, acianótica, anictérica.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Altura: 1,58 m.
- Peso: 68 kg.
- Temperatura axilar: 36,8°C.
- Ausência de linfadenomegalias ou eczantemas.
- Ausculta pulmonar e cardíaca normais.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima lipossustituído.
- Abdome: Ausência de abaulamentos, circulação colateral ou retrações; dor à palpação superficial e profunda de hipogástrio e de ambas as fossas ilíacas sem sinais de irritação peritoneal. Fígado e baço não palpáveis. Giordano negativo.
- OGE: Discreta rotura perineal, pilificação adequada, ausência de secreções anômalas ou sinais de traumas.
- OGI: Dor à mobilização do colo uterino e à palpação das regiões anexiais bilateralmente, fundos de saco vaginais livres.
- Especular: Colo epitelizado com muco opalescente e amarelado; fio do DIU observado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

#### *Teste de gravidez de urina*

- Negativo.

Sedimento urinário

- Normal.

Exame de urina (jato médio) (Tabela 1)

Tabela 1 Exames realizados de Urina tipo I

	Resultado	Valores de referência
Cor	Amarela	
Aspecto	Límpido	
pH	6,0	
Densidade	1,030	
Proteínas (g/L)	Inferior a 0,05	Inferior a 0,05
Glicose	Negativa	Negativa
Corpos cetônicos	Negativos	Negativos
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinogênio	Positivo até 1/10	Positivo até 1/20
Células epiteliais	Algumas	
Leucócitos (céls/mL)	35.000	Até 30.000
Eritrócitos (céls/mL)	7.000	Até 12.000
Cilindros	Ausentes	



Hemograma (Tabela 2)

Tabela 2 Hemograma

Série vermelha		Resultado	Valores de referência
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )		4,14	3,90 a 5,00
Hemoglobina (g/dL)		13,2	12,0 a 15,5
Hematócrito (mL erit/dL)		34,0	35,0 a 45,0
Série branca	%	(cél/s/mm <sup>3</sup> )	(cél/s/mm <sup>3</sup> )
Leucócitos		9.870	3.500 a 10.500
Segmentados	61,4	6.060	1.700 a 8.000
Eosinófilos	1,7	167	50 a 500
Basófilos	0,5	49	0 a 100
Linfócitos	29,2	2.882	900 a 2.900
Monócitos	7,2	710	300 a 900
Plaquetas		205.000	150.000 a 450.000
PCR (mg/dL)		1,5	< 0,50
VHS (mm)		14	Sexo feminino (1ª hora): até 10

PCR: proteína C reativa.

De imagem

Ultrassonografia pélvica abdominal e transvaginal

- Útero medindo 8,8 × 3,9 × 4,1 cm (volume de 72 cm<sup>3</sup>), com discreta lâmina líquida no interior da cavidade endometrial, DIU adequadamente posicionado; hiperecogenicidade endometrial.
- Ovário direito medindo 2,7 × 2,3 × 1,9 cm.
- Ovário esquerdo medindo 3,5 × 2,0 × 2,7 cm, com presença de corpo lúteo.
- Discreta quantidade de líquido livre em cavidade peritoneal.
- Bexiga de conteúdo anecoide e paredes regulares, meatos ureterais pérvios.
- Regiões cecal e apendicular sem alterações.

Citologia cervical em solução salina a 0,9%

- Presença de 12 leucócitos por campo de grande aumento.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Dor abdominal a esclarecer.
- Atraso menstrual.
- Disúria.

### Diagnóstico etiológico

- Gravidez.
- Cistite.
- Salpingite aguda.
- Apendicite.

## TRATAMENTO

A paciente apresentou atraso menstrual, mas com teste de gravidez negativo. Clinicamente, seu quadro era de dor infraumbilical com extensão a ambas as fossas ilíacas, inclusive com dor à mobilização cervical e à palpação de regiões anexas, com observação de muco cervical opalescente. Sistemicamente, apresentou-se afebril e hemodinamicamente estável.

Observou-se o antecedente significativo de inserção de DIU havia 28 dias, que provavelmente desencadeou o quadro de salpingite aguda.

O tratamento para esses casos se faz com utilização de antimicrobianos. Em quadros leves a moderados em pacientes sem outras comorbidades ou imunossupressão, o uso de antimicrobianos pode ser por via oral, em regime ambulatorial. Quando não há resposta clínica e laboratorial no intervalo de até 72 horas, o diagnóstico deve ser reavaliado e o esquema antimicrobiano alterado, inclusive com utilização de medicamentos por via parenteral.

O esquema inicial sugerido pelo CDC é a utilização de doxiciclina, 100 mg, via oral (VO), 2 vezes ao dia, por 14 dias, com ou sem metronidazol, 400 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 14 dias. O esquema deve ser complementado com dose única de ceftriaxona, 250 mg, intramuscular (IM), ou cefoxitina, 2 g, IM, com probenecide, 1 g, VO.

A utilização do metronidazol não é consenso, mas deve ser considerada nos casos associados à vaginose bacteriana. A utilização de cefalosporina, ceftriaxona ou cefoxitina provê cobertura específica para *Neisseria gonorrhoeae*.

Outras opções terapêuticas incluem amoxicilina/ácido clavulânico com doxiciclina, com emprego limitado pelos efeitos gastrointestinais colaterais, ou azitromicina.



Os esquemas com quinolonas devem ser utilizados com cuidado diante da possibilidade de resistência da *Neisseria gonorrhoeae*. Esses esquemas incluem levofloxacino, 500 mg, VO, dose única diária, ou ofloxacino, 400 mg, 2 vezes ao dia, por 14 dias, com ou sem metronidazol, 400 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 14 dias.

Nos casos com identificação de *Neisseria gonorrhoeae*, o tratamento deve ser orientado pela suscetibilidade antimicrobiana. Quando for identificado agente resistente a quinolona, deve ser utilizado cefalosporina parenteral, como descrito acima, ou azitromicina, 2 g, VO, dose única.

O risco de doença inflamatória pélvica aguda (DIPA) associado à inserção de DIU ocorre nas primeiras 3 a 4 semanas após o procedimento. As evidências são insuficientes para se recomendar a retirada sistemática quando do diagnóstico de DIPA. Não existem dados suficientes quanto à falha terapêutica e à taxa de recorrência quando da manutenção do DIU durante o tratamento. Apesar da falta de dados, recomenda-se empiricamente a retirada do DIU quando do diagnóstico de DIPA, especialmente em pacientes cujo acompanhamento clínico/ginecológico não for possível ou regular.

A paciente em questão recebeu alta com o esquema antimicrobiano descrito e retornou ao seu final para nova avaliação clínica e ultrassonográfica, na qual se constatou regressão completa do quadro clínico. Foi, ainda, avaliada após 30 e 90 dias, com orientação para uso de preservativo e atividade sexual segura.

## COMENTÁRIOS

Considerando a topografia da dor e o achado clínico, as principais hipóteses a serem consideradas são salpingite aguda, apendicite, cistite e gravidez.

Dor pélvica não migratória e acometendo bilateralmente as fossas ilíacas, sem sintomas gastrointestinais, como náusea e vômitos, apresenta baixa probabilidade de apendicite aguda e se associa com maior frequência à DIPA.

A queixa de disúria deve ser considerada, especialmente perante o achado de discreta leucocitúria no exame de sedimento urinário, o que poderia sugerir infecção do trato urinário baixo ou cistite/uretrite. No entanto, a presença de processos infecciosos próximos à bexiga também pode determinar aumento indireto de leucócitos urinários.

Ainda assim, a queixa de dispareunia profunda com sangramento genital associado favorece a hipótese de DIPA.

A possibilidade de gravidez deve ser sempre considerada em pacientes em idade reprodutiva, independentemente de atraso menstrual ou referência ao uso de contraceptivo. Neste caso, gravidez ectópica poderia desencadear dor e sangramento genital, mesmo com a presença de DIU. O teste de gravidez é, portanto, obrigatório.



A propedêutica laboratorial é pouco específica, sugerindo apenas processo inflamatório.

O hemograma permite avaliar estados anêmicos e condições infecciosas sistêmicas através do leucograma, o que não ocorreu neste caso.

A elevação da VHS e da proteína C reativa corrobora a presença de processo inflamatório, provavelmente infeccioso, mas as alterações são discretas.

Apesar da maior probabilidade clínica do diagnóstico de DIPA, é conveniente excluir a possibilidade de apendicite e corroborar o diagnóstico de infecção genital. Nesse sentido, a realização de exame ultrassonográfico pélvico e abdominal e/ou exame microscópico de secreção cervical podem ser úteis, inclusive para a conduta a ser tomada frente à presença do DIU.

O exame ultrassonográfico descreve achados compatíveis com processo infeccioso dos órgãos genitais superiores, como presença de líquido no interior da cavidade endometrial, hiperecogenicidade endometrial e líquido livre peritoneal. Além disso, foi possível identificar condições de normalidade vesical e apendicular.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética pouco acrescentariam ao diagnóstico. Seriam úteis caso persistisse a dúvida quanto a processo inflamatório apendicular.

A tomografia computadorizada seria útil para a melhor avaliação do apêndice. Também é importante no diagnóstico diferencial de diverticulite. A ressonância magnética apresenta o mesmo papel nesse diferencial, mas é de maior custo e menor disponibilidade. A radiografia simples é pouco útil nesse tipo de avaliação.

O achado de leucócitos no conteúdo cervical corrobora o diagnóstico de processo infeccioso genital. Esse exame é de fácil realização e demanda poucos recursos técnicos. Naturalmente, a possibilidade de identificação de *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis* através de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) apresenta maior especificidade para o diagnóstico. Há cinco tipos de exames para diagnosticar as infecções causadas por *Chlamydia trachomatis*:

- Cultura em células McCoy.
- Pesquisa do DNA por PCR.
- Imunofluorescência indireta para a detecção de anticorpos no soro do paciente.
- Imunofluorescência direta em raspado uretral ou endocervical.
- Detecção do antígeno específico em raspado endocervical ou uretral pelo método de ELISA (ensaio imunoenzimático).

A sensibilidade da PCR em amostras de raspado endocervical é de 81,6%, e de 87,8% em urina, sendo que a sensibilidade com esse método foi de 100% quando foram analisados ambos os materiais clínicos da mesma paciente. A pesquisa do DNA por PCR é a técnica preconizada para o diagnóstico das uretrites e cervicites por *C. trachomatis* tanto pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos quanto pelo Ministério da Saúde do Reino Unido.

A sensibilidade da cultura alcança 66,7%, a da imunofluorescência direta, 77,8%, e a do ELISA, 64,7%, quando múltiplas culturas de uma mesma amostra são utilizadas como padrão-ouro. O teste de imunofluorescência direta está em desuso em função de sua baixa sensibilidade. A detecção de anticorpos específicos contra *C. trachomatis* tem a limitação de não diferenciar a infecção pregressa da recente, razão pela qual não está indicada como teste primário para o diagnóstico das uretrites e cervicites.

## **Doença inflamatória pélvica**

### *Anamnese*

A apresentação clínica dos casos de DIPA é ampla e variável, desde dor abdominal severa até desconforto urinário ou mesmo assintomática. Comumente, o quadro clínico se inicia no período pós-menstrual, pois acredita-se que, nesse período, os mecanismos de controle infeccioso através do muco cervical estejam comprometidos tanto pelo fluxo menstrual como pelos níveis menores de progesterona sérica.

A dor abdominal em andar infraumbilical é o sintoma mais frequente em cerca de 90% das pacientes sintomáticas. As características da dor são variáveis e incluem descrição de padrão em cólica latejante, contínua, com pontadas. Pode ser bilateral ou acometer especificamente uma das fossas ilíacas. Há piora da dor com movimentação e com o ato sexual. É interessante observar que há uma tendência à melhora espontânea, nos casos mais leves, após 7 dias do início do quadro.

Em cerca de 75% dos casos, há antecedente de corrimento vaginal, geralmente com características de vaginose, com odor fétido e de aspecto fluido e acinzentado com ardência local. Sangramentos irregulares podem ocorrer em cerca de 40% dos casos, em muitas ocasiões associados ao coito.

A dor, geralmente, não apresenta padrão migratório, como ocorre com a apendicite aguda. A associação com náusea e vômitos também é pouco frequente e auxilia no diferencial com apendicite. Nos casos mais severos, quando associados a abscessos, há maior frequência de febre e de alterações gastrointestinais.



### Exame físico

Apesar do diagnóstico de DIPA se basear em achados de história e no exame físico, essas informações costumam ser pouco específicas, mesmo associadas aos achados laboratoriais. A sensibilidade do exame físico é próxima a 60%. Muitas vezes, o quadro clínico é atípico e oligossintomático.

O exame físico revela dor abdominal infraumbilical, dor à mobilização do colo uterino e à palpação anexial. Sinais de irritação peritoneal, com descompressão brusca positiva, sugerem quadros mais severos com peritonite. Baseando-se apenas nos achados clínicos, observa-se que a dor à palpação anexial é o achado mais consistente com DIPA, enquanto a não observação de cervicite mucopurulenta reduz a probabilidade do diagnóstico. Considerando apenas a associação dos achados de dor à palpação anexial, febre e VHS elevada, Molander et al. diagnosticaram corretamente a DIPA em 65% dos casos, confirmando-os através de laparoscopia (IC de 95%: 61 a 99%).

A palpação do abdome deve ser adequadamente direcionada ao hipocôndrio direito. A identificação de discreto aumento do fígado com dor à palpação, associada ou não à icterícia, sugere peri-hepatite decorrente da infecção pélvica ou síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, que ocorre em cerca de 4% das pacientes com DIPA moderada ou severa.

Outras doenças sexualmente transmissíveis, como sífilis, HPV e herpes, devem ser investigadas nessas pacientes perante o perfil de risco.

Os critérios para diagnóstico de DIPA, segundo o CDC, incluem:

- Critérios mínimos (1 ou mais):
  - dor abdominal infraumbilical;
  - dor anexial ao exame pélvico;
  - dor à mobilização do colo uterino.
- Critérios adicionais (1 ou mais):
  - sinais de infecção do trato genital inferior (vulvovaginite);
  - temperatura oral acima de 101°F (38,3°C);
  - conteúdo vaginal ou secreção cervical anormais;
  - aumento de leucócitos em microscopia de conteúdo vaginal;
  - aumento da VHS;
  - proteína C reativa elevada;
  - identificação de infecção cervical por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*.
- Critérios definitivos:
  - biópsia endometrial compatível com endometrite;



- ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética demonstrando tubas com conteúdo líquido ou espessamento de paredes, com ou sem líquido livre em cavidade peritoneal ou presença de coleção tubo-ovariana, ou estudo Doppler com aumento da vascularização sugerindo processo inflamatório;
- visualização laparoscópica direta do processo inflamatório pélvico.

A identificação de endometrite através de biópsia endometrial apresenta cerca de 90% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de salpingite. Apesar de ser procedimento facilmente realizável, há dependência da interpretação histopatológica e de tempo para sua realização, o que torna pouco prático seu emprego na urgência. Além disso, a cultura do material também pode sofrer contaminação da flora vaginal.

### *Etiologia*

Os principais fatores de risco incluem multiplicidade de parceiros sexuais, não utilização de contracepção, não uso de preservativo, antecedente de DST, idade precoce de início do coito. Mulheres sem atividade sexual apresentam muito baixo risco de infecção do trato genital superior.

O DIU confere risco relativo de 2 a 3 vezes para o desenvolvimento de DIPA nos primeiros 4 meses após a inserção, reduzindo-se para o risco base a partir de então.

Os principais agentes envolvidos são:

- *Chlamydia trachomatis*: Principal agente etiológico de DIPA, bactéria de transmissão sexual e intracelular obrigatório.
- Microflora vaginal.
- *Gardnerella vaginalis*.
- *Haemophilus influenzae*.
- Bactérias entéricas Gram-negativas (*Escherichia coli*).
- *Peptococcus species*.
- *Streptococcus agalactiae*.
- *Bacteroides fragilis* (associação com lesão tubária).
- *Neisseria gonorrhoeae*: Assim como a clamídia, é um dos principais agentes etiológicos, apesar da redução de sua frequência.
- *Mycoplasma genitalium*: Crescente identificação através de PCR nas séries mais recentes; aparentemente, associa-se a quadros oligossintomáticos e com resistência a macrolídeos.

Em algumas pacientes com DIPA, tem-se identificado citomegalovírus (CMV), o que sugere que esse agente possa ter algum papel na etiologia da doença.

*Diagnóstico diferencial*

Os principais diagnósticos diferenciais são:

- Tumores anexiais.
- Apendicite.
- Cervicite.
- Colecistite.
- Diverticulite.
- Gravidez ectópica.
- Endometriose.
- Rotura de cisto ovariano (hemorrágico ou não).

*Avaliação laboratorial*

A possibilidade de gravidez deve ser considerada em todas as pacientes com dor abdominal em idade reprodutiva, por favorecer condições como aborto séptico ou gravidez ectópica, além da gestação influir na escolha de antibióticos e métodos propedêuticos auxiliares.

- Microscopia de conteúdo vaginal em salina e preparado com hidróxido de potássio:
  - leucorreia: > 10 leucócitos em campo de grande aumento; > 1 leucócito para cada célula epitelial.
  - tricomoniase e células-guia (*clue cells*).
- VHS: Não específico.
- Proteína C reativa (PCR): Não específico.
- Leucocitose.
- Identificação de gonococo por PCR.
- Identificação de clamídia por PCR.
- Sedimento urinário e cultura.

*Propedêutica por imagem**Ultrassonografia transvaginal*

Apresenta pouca sensibilidade (81%) e especificidade (78%) nos casos leves e atípicos. Os achados mais específicos incluem espessamento da tuba (> 5 mm) com conteúdo líquido em seu interior e líquido livre em fundo de saco de Douglas. Coleções pélvicas com limites imprecisos e conteúdo heterogêneo e com debris são associados a abscessos. Em cerca de 70% dos casos, a presença de abscessos pode passar despercebida ao exame clínico. Auxiliam no diagnóstico diferencial de gravidez ectópica cistos hemorrágicos, torção anexial, endometriose e apendicite.



A ultrassonografia transvaginal (USTV) permite a adequada identificação do útero e dos anexos. A identificação das tubas é limitada, a menos que estejam dilatadas ou com conteúdo líquido. Por outro lado, a ultrassonografia transabdominal (USTA) complementa o exame transvaginal por permitir uma avaliação mais ampla das estruturas abdominais e pélvicas.

#### Tomografia computadorizada

Os achados de tomografia computadorizada associados à DIPA são pouco específicos quando não há formação de coleções ou abscessos. A imagem tomográfica permite identificar a perda de planos anatômicos dos tecidos gordurosos em decorrência do edema inflamatório das diferentes fáscias pélvicas. A hidrossalpinge é observada pela identificação de estrutura tubular pélvica com conteúdo líquido na projeção das regiões anexiais.

Abscessos tubo-ovarianos e pélvicos aparecem como massas com limites pouco precisos, irregulares e espessos, cujo conteúdo se apresenta heterogêneo com debris; com possibilidade de estabelecer a topografia em relação aos órgãos pélvicos. Estruturas tubulares e não vasculares em projeção pélvica, adjacentes a essas coleções/massas pélvicas, são sugestivas de tubas dilatadas (hidrossalpinge ou piossalpinge).

Os principais diagnósticos diferenciais perante esses achados tomográficos incluem neoplasias, hematoma e endometrioma. A correlação clínica das imagens é importante.

#### Ressonância magnética

Em sequência T1, a hidrossalpinge apresenta-se como imagem tubular de sinal com baixa intensidade; em sequência T2, com alta intensidade. Nos casos de piossalpinge, observa-se espessamento das paredes dessa estrutura tubular.

#### *Tratamento clínico*

Em decorrência das complicações e sequelas determinadas pela DIPA e pela baixa especificidade e sensibilidade dos critérios clínicos e laboratoriais, o CDC sugere critérios mínimos e adicionais para orientar o diagnóstico e favorece o tratamento empírico das pacientes com suspeita diagnóstica em que não haja outras condições clínicas que justifiquem os achados.

A maioria das pacientes pode ser tratada ambulatorialmente; porém, a hospitalização deve ser considerada somente para aquelas cujo diagnóstico for incerto, nos casos de abscessos, gravidez associada, falha terapêutica prévia, dificuldade em tolerar regime antimicrobiano oral, náusea e vômitos associados, imunodeficiência (p.ex.: HIV com



baixa contagem de CD4, uso de medicação imunossupressora) e falha em tratamento iniciado há 72 horas.

O objetivo terapêutico é o controle dos sintomas agudos, o tratamento da infecção e a prevenção de sequelas. Os regimes antimicrobianos devem ser efetivos para agentes Gram-negativos facultativos, anaeróbios, *Streptococcus*, *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*.

Na presença de DIU, este deve ser retirado após início antibiótico.

Pacientes HIV positivas parecem apresentar quadros clínicos mais severos e maior tempo para melhora clínica, independentemente da contagem de CD4.

#### Esquema ambulatorial

- Doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias, com metronidazol, 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias, na suspeita de vaginose bacteriana.
- Ceftriaxona, 250 mg, IM, em dose única, ou cefoxitina, 2 g, IM, em dose única, com 1 g de probenecide oral, para cobertura de *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Esquemas parenterais

- Cefoxitina, 2 g, intravenoso (IV), a cada 6 horas, e doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas. Manter por até 24 horas após melhora clínica e manter doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias.
- Clindamicina, 900 mg, IV, a cada 8 horas, e gentamicina (dose inicial de 2 mg/kg), 1,5 mg/kg, a cada 8 horas. Manter por até 24 horas após melhora clínica e manter doxíciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias.

Na presença de abscesso, clindamicina ou metronidazol com doxíciclina apresentam melhor cobertura a anaeróbios e devem ser mantidos por via oral por 14 dias nos casos de abscessos tratados inicialmente por via parenteral.

O tratamento clínico permite a resolução de cerca de 80% dos abscessos pélvicos causados por DIPA. Nos casos sem resolução, pode ser necessário tratamento cirúrgico ou drenagem guiada por ultrassonografia ou tomografia computadorizada.

#### Tratamento cirúrgico

A culdocentese ou punção do fundo de saco vaginal posterior permite coletar material da cavidade peritoneal e estabelecer o diagnóstico diferencial conforme suas características, como pus, sangue ou líquido seroso. Atualmente, tem sido pouco empregada como medida diagnóstica, pois os exames de imagem proporcionam melhor acurácia. No entanto, é procedimento a ser considerado quando houver restrição de recursos; assim

como pode ser terapêutica quando do esvaziamento da coleção ou instalação de dreno, associada à terapêutica antimicrobiana parenteral.

Atualmente, os métodos de imagem não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também proporcionam a possibilidade de tratamento através de punções e instalação de drenos. A drenagem de abscessos pélvicos guiada por ultrassonografia apresenta eficácia superior a 90%, reduzindo a necessidade de cirurgia. Nesse procedimento, recomenda-se iniciar antibioticoterapia parenteral com algum dos esquemas propostos pelo CDC. O procedimento pode ser realizado através da via abdominal ou transvaginal, conforme a melhor localização para acesso da punção; nesse sentido, o uso do Doppler identifica possíveis vasos sanguíneos no trajeto da agulha. A antisepsia pode ser realizada com solução de clorexedina e a punção da coleção deve ser monitorada até o completo esvaziamento. Quando o conteúdo for espesso/viscoso, é possível injetar solução salina a 0,9% para irrigar o espaço e facilitar seu aspirado por completo. Realiza-se controle de imagem em 2 a 3 dias, ou a critério clínico, conforme evolução da paciente. Nos casos em que houver melhora clínica e ainda persistir pequena coleção, esta pode ser novamente puncionada e esvaziada. Por outro lado, nos casos com piora clínica e/ou recidivas de coleções maiores, deve-se reconsiderar a abordagem cirúrgica.

Também é possível a instalação de drenos no momento da punção, de forma a permitir a drenagem continuada ou mesmo a irrigação da coleção. Esses drenos devem ser retirados sob controle ultrassonográfico, preferencialmente, para certificação do esvaziamento completo da cavidade abscedada.

O material obtido deve ser encaminhado para estudo citológico e microbiológico.

Pacientes que não apresentarem melhora clínica ou piorarem, no intervalo de 72 horas do início da terapêutica parenteral, devem ser reavaliadas quanto ao diagnóstico e consideradas para laparoscopia diagnóstica e terapêutica.

A laparoscopia permite a avaliação direta da cavidade peritoneal, estabelecendo o diagnóstico e investigando possíveis diagnósticos diferenciais, como apendicite. É considerada o padrão-ouro no diagnóstico de DIPA ao identificar edema e hiperemia tubária, exsudato inflamatório na superfície e nas fímbrias. No entanto, também apresenta falha diagnóstica, pois avalia os órgãos genitais apenas externamente.

Além do diagnóstico, podem-se realizar intervenções, como drenagem de coleções, coleta de líquido livre purulento na cavidade peritoneal ou na superfície hepática. A coleta desse material permite cultura e identificação dos agentes específicos. O aspirado e a drenagem de coleções, a irrigação e a retirada de exsudato inflamatório aparentemen-



te previnem sequelas como aderências. No entanto, os achados não se correlacionam diretamente com a gravidade da doença. O procedimento laparoscópico proporciona menor possibilidade de lesões iatrogênicas dos tecidos manipulados inflamados.

A laparotomia pode ser necessária em caso de ausência de resposta ao tratamento clínico ou à drenagem das coleções, inclusive com possibilidade de salpingo-ooforectomia e histerectomia.

### *Seguimento*

A maioria das pacientes apresenta melhora clínica em até 72 horas do início da terapêutica medicamentosa. No entanto, caso persistam febre ou dor abdominal e pélvica, outras hipóteses diagnósticas devem ser consideradas, e o tratamento, reavaliado, incluindo a possibilidade de intervenção cirúrgica, preferencialmente laparoscópica.

Os parceiros sexuais (nos 60 dias que antecederam o diagnóstico) devem ser avaliados clinicamente e tratados.

### *Complicações*

Abscessos tubo-ovarianos ocorrem em cerca de 15% das pacientes com DIPA e estas necessitam de hospitalização para tratamento.

Cerca de 25% das pacientes com DIPA apresentam sequelas, como dor pélvica crônica, gravidez ectópica e infertilidade.

## **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bjartling C, Osser S, Johnsson A, Persson K. Clinical manifestations and epidemiology of the new genetic variant of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 2009; 36(9):529-35.
2. Gift TL, Gaydos CA, Kent CK, Marrazzo JM, Rietmeijer CA, Schillinger JA. The program cost and cost-effectiveness of screening men for *Chlamydia* to prevent pelvic inflammatory disease in women. *Sex Transm Dis* 2008; 35(11 Suppl):S66-75.
3. Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1323-30.
4. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007; 44(7):953-60.
5. Meirik O. Intrauterine devices – upper and lower genital tract infections. *Contraception* 2007; 75(6 Suppl):S41-7.



6. Mugo NR, Kiehlbauch JA, Nguti R, Meier A, Gichuhi JW, Stamm WE et al. Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4):807-12.
7. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):761-9.
8. Ness RB, Smith KJ, Chang CC, Schisterman EF, Bass DC. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm Dis* 2006; 33(3):137-42.
9. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:929-37.
10. Risser WL, Risser JM, Benjamins LJ, Feldmann JM. Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in adolescents who have pelvic inflammatory disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(3):179-80.
11. Ross JD. Is mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(2):407-13.
12. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1):53-60.
13. Skidmore S, Horner P, Mallinson H. Testing specimens for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect* 2006; 82(4):272-5.
14. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59(RR-12):1-110.
15. Viberga I, Odland V, Lazdane G, Kroica J, Berlund L, Olofsson S. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13:183-90.

## Questões

**1. São diagnósticos diferenciais da salpingite aguda, exceto:**

- a. Apendicite.
- b. Cistite.
- c. Gravidez.
- d. Diverticulite.
- e. Colecistite.

**2. Qual método contraceptivo pode estar relacionado com salpingite aguda?**

- a. DIU.
- b. Implante subdérmico de progestagênio.
- c. Contraceptivo oral com progestagênio.
- d. Contraceptivo oral hormonal combinado.
- e. Contraceptivo oral hormonal injetável.

**3. São critérios de diagnóstico de DIPA pelo CDC, exceto:**

- a. Proteína C reativa elevada.
- b. Biópsia endometrial compatível com endometrite.
- c. Identificação cervical de *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*.
- d. Dor à mobilização do colo uterino.
- e. Presença de *H. pylori* em conteúdo gástrico.





SEÇÃO 3

# Uroginecologia

**COORDENAÇÃO**  
**JORGE MILHEM HADDAD**



## Incontinência Urinária de Esforço | CASO 24

Laís Junko Yassuda Yamakami

Aparecida Maria Pacetta

Jorge Milhem Haddad

### IDENTIFICAÇÃO

E.S.C., 45 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural da Bahia, residente em São Paulo há 10 anos.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda de urina há 5 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere perda urinária há aproximadamente 5 anos, com piora progressiva. Atualmente, apresenta perda aos médios esforços (tosse, espirrar e dar risada) e relata ir ao toalete periodicamente, com a finalidade de esvaziar a bexiga e evitar perda urinária, uma vez que as perdas ocorrem mais frequentemente com a bexiga repleta. Além disso, faz uso de absorvente quando sai de casa e essa situação tem limitado sua rotina social.

Refere já ter sido encaminhada para fisioterapia, tendo realizados exercícios de Kegel por 3 meses, sem qualquer melhora clínica. Nega disúria, urgência, urgeincontinência ou noctúria.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica em uso de captopril e hidroclorotiazida há 1 ano. Nega cirurgias prévias. Tabagista de 80 cigarros/ano.



**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa e diabética.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade e ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Ativa sexualmente.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, sendo três partos normais e um abortamento. Partos domiciliares, o último parto foi há 15 anos.

**Métodos anticoncepcionais** Inserção de dispositivo intrauterino (DIU) há 5 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 130 × 80 mmHg.
- Altura: 1,59 m.
- Peso: 85 kg.
- IMC: 33,62 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações à inspeção estática e dinâmica e à palpação; expressão negativa, axila negativa.
- Abdome: Globoso, flácido, indolor, DB negativo, RHA presentes.
- OGE: Rotura perineal grau II, Valsalva negativa.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal fisiológico.
- Toque: Útero em AVE, de tamanho normal. Anexos não palpáveis. Ausência de dor à mobilização do colo (grosso, posterior, impérvio).

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Urina I: Sem alterações.
- Urocultura: Não houve crescimento bacteriano.

### Estudo urodinâmico

- Urofluxometria livre (Figura 1):
  - curva normal;
  - resíduo inicial desprezível.
- Cistometria (Figura 2):
  - detrusor normoativo durante o enchimento e após as manobras provocativas;
  - presença de perdas síncronas aos esforços com pressão de perda de 121 cmH<sub>2</sub>O;
  - sensibilidade, complacência e capacidade cistométrica normais.

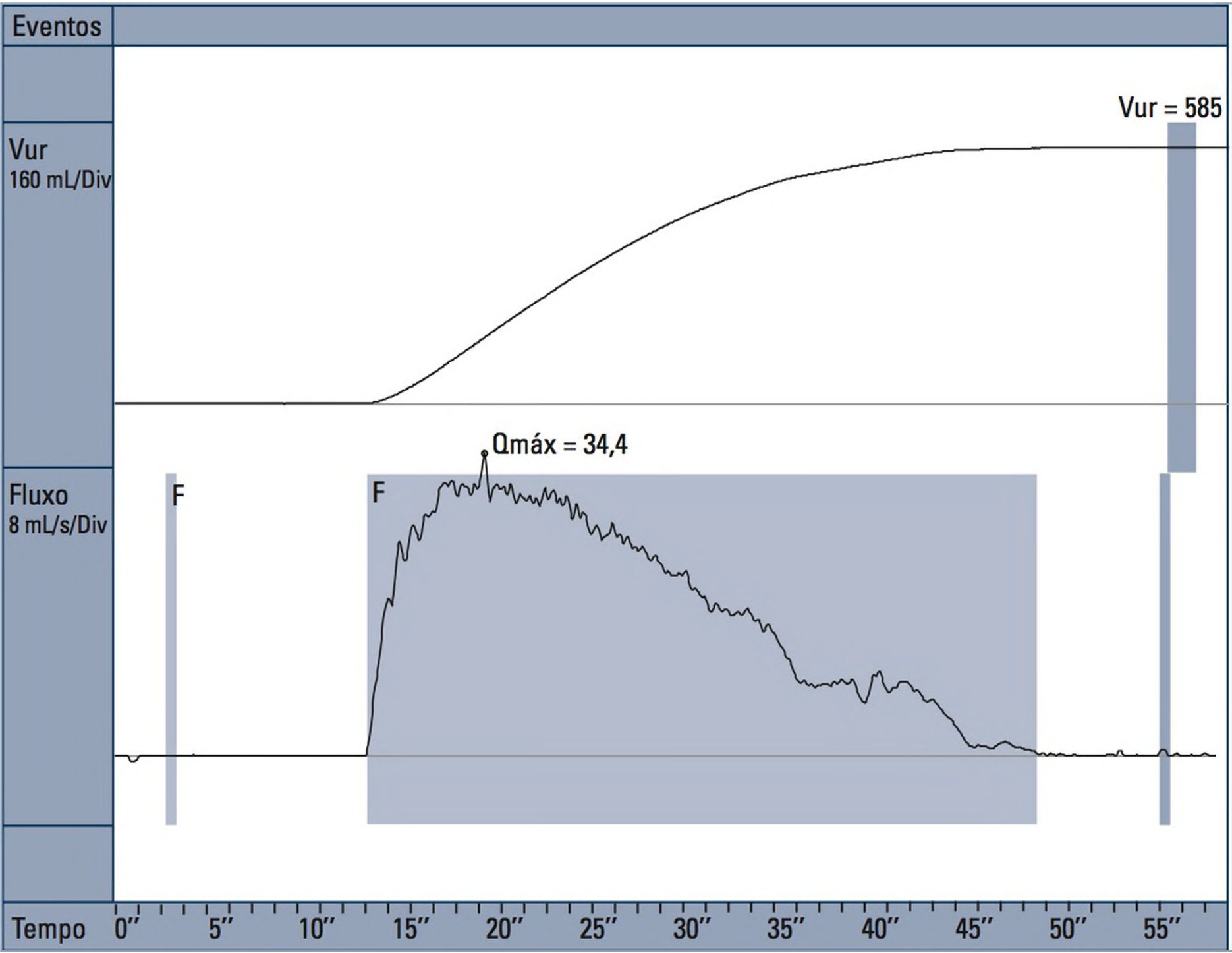


Figura 1 Urofluxometria.

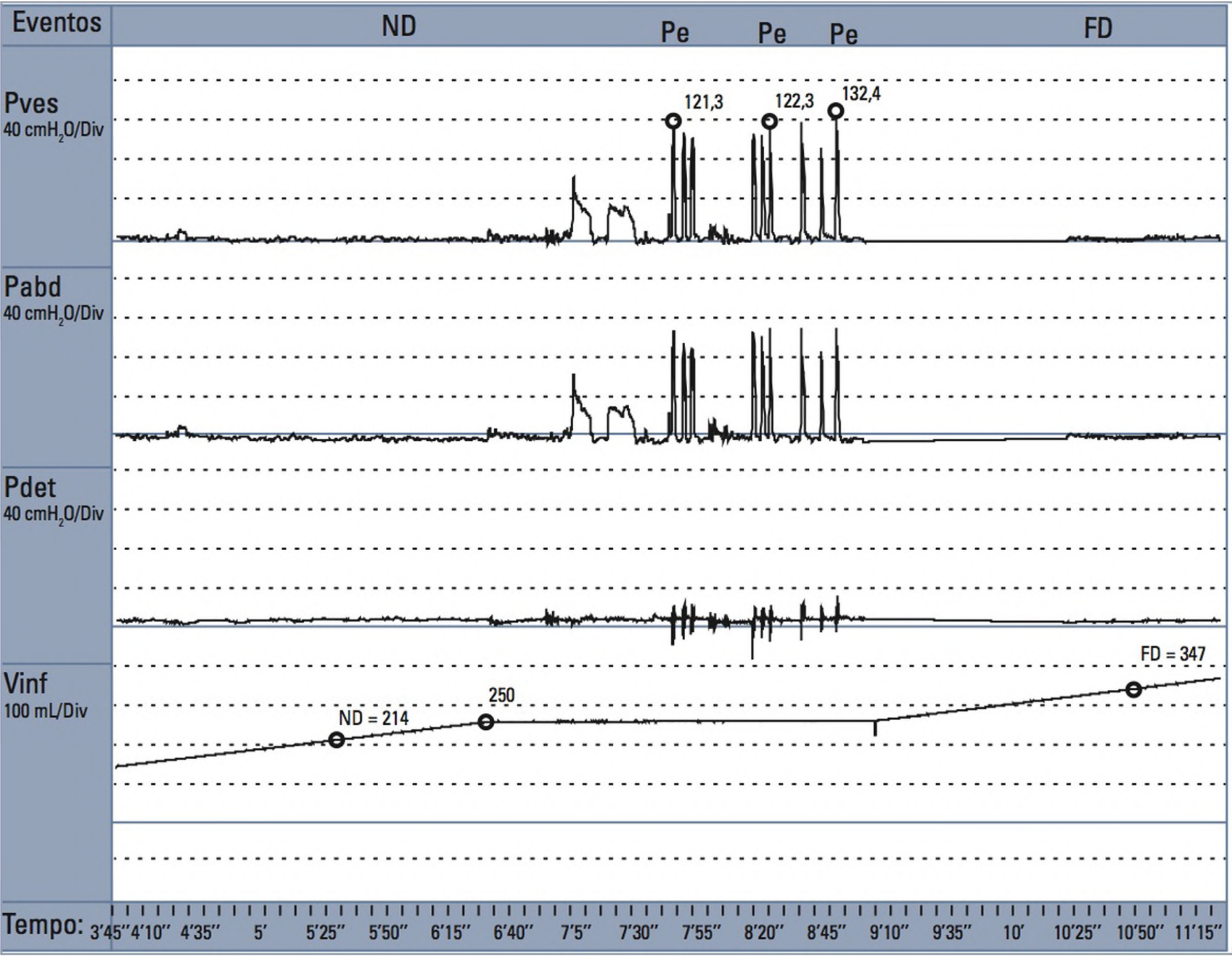


Figura 2 Cistometria.



■ Estudo miccional (Figura 3):

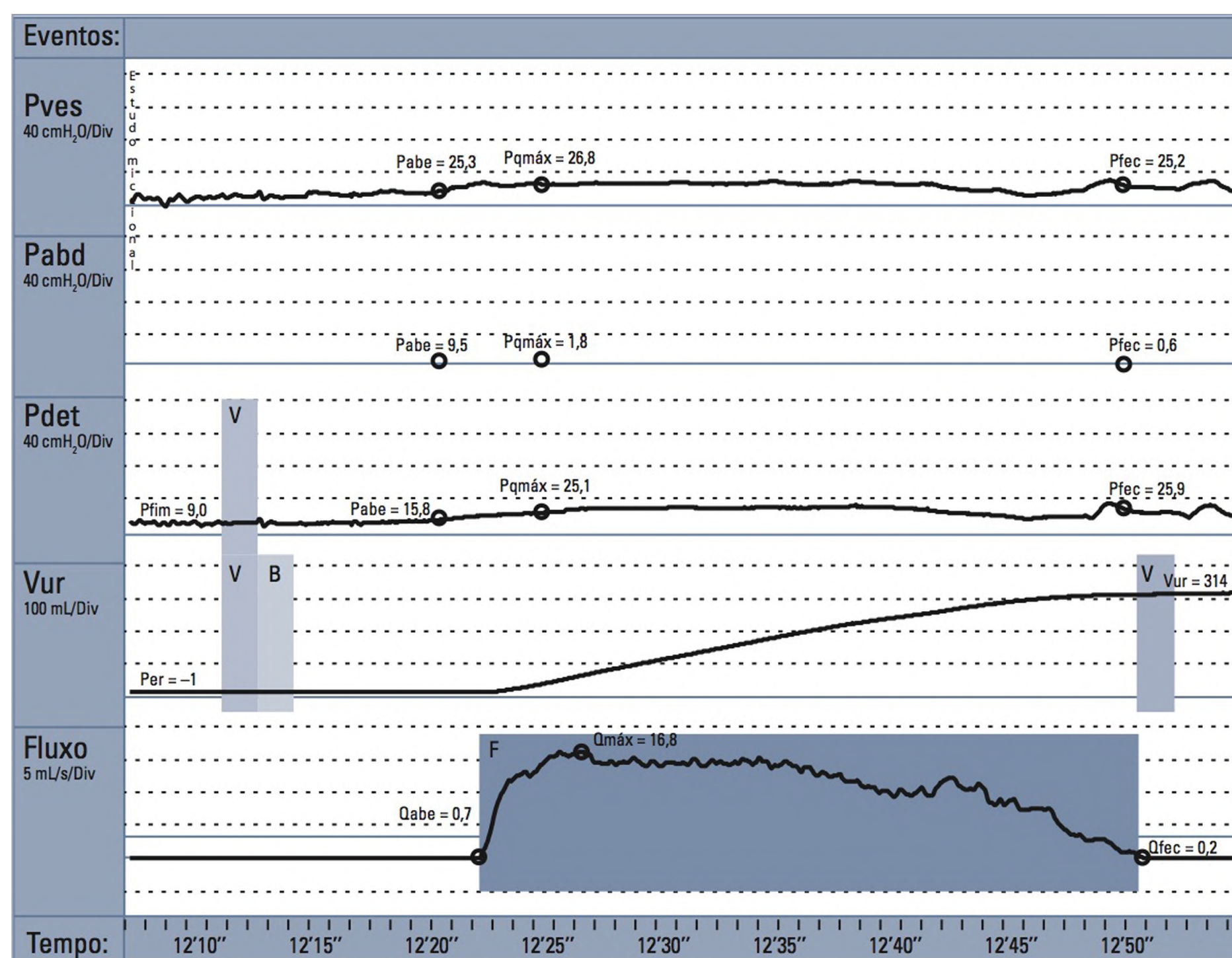
- curva normal;
- contratilidade do detrusor normal durante o esvaziamento;
- função uretral normal, sem sinais de obstrução infravesical;
- resíduo final desprezível.

■ Conclusão: Incontinência urinária de esforço (IUE) por hipermobilidade do colo vesical.

O estudo urodinâmico (EUD) analisa o armazenamento e o esvaziamento vesical. Durante a fase de armazenamento, são realizadas as manobras de esforço (Valsalva e tosse), as quais podem evidenciar perda urinária. Ainda na fase de armazenamento, a ocorrência de contrações involuntárias do músculo detrusor, registradas por aumentos fásicos da pressão desse músculo e associadas à urgência, identifica a hiperatividade. Com o EUD, pode-se avaliar a pressão de perda urinária à manobra de esforço. Esta classifica a incontinência urinária em deficiência esfinteriana uretral quando abaixo de 60 cmH<sub>2</sub>O e em hipermobilidade quando acima de 90 cmH<sub>2</sub>O.

### HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- IUE por hipermobilidade do colo vesical.
- Rotura perineal grau II.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Obesidade grau I.
- Tabagismo.



**Figura 3** Estudo miccional.



## CONDUTA E TRATAMENTO

Foram solicitados exames pré-operatórios e a paciente foi liberada para a cirurgia, realizada com *sling* transobturador (TOT) e reconstrução de corpo perineal, sem intercorrências.

O seguimento pós-operatório ocorreu da seguinte forma:

- 1º dia: Retirada da sonda vesical de demora, com a paciente apresentando diurese espontânea e volume residual de 10 mL. Recebeu alta com orientações.
- 7º dia: Queixa de urgência miccional e disúria. Ao exame físico, apresentou Valsalva negativa em decúbito dorsal horizontal (DDH) e na posição ortostática. Foi solicitada urocultura, que mostrou mais de 100.000 UFC de *E. coli*, sendo tratado com norfloxacina, com melhora dos sintomas.
- 30º dia: Sem queixas. Ao exame físico, apresentou Valsalva negativa, pequena extrusão da faixa em ângulo direito. Foi prescrito estrogênio tópico.
- 60º dia: Sem queixas. Ao exame físico, apresentou Valsalva negativa, sem sinais de extrusão da faixa.

## COMENTÁRIOS

As técnicas minimamente invasivas revolucionaram o tratamento cirúrgico da IUE com a introdução do *tension-free vaginal tape* (TVT), em 1996. Essa técnica baseia-se na colocação de faixa sintética sem tensão entre a uretra média e a parede vaginal anterior, com o intuito de reforçar ou refazer o ligamento pubouretral, de acordo com a Teoria Integral descrita por Petros e Ulmsten.

Os resultados dos estudos com TVT mostram altas taxas de sucesso mesmo a longo prazo, sendo observada taxa de cura subjetiva de 77%, com melhora de 20% e falha de 3%, em seguimento de 11,5 meses. As complicações do TVT podem ser: perfuração de bexiga, retenção urinária no pós-operatório, urgência e urgeincontinência *de novo*. Além disso, existem relatos de caso de lesão de intestino e grandes vasos.

Em 2001, Delorme descreveu uma nova técnica de TOT com a finalidade de evitar a via retropúbica por seu potencial risco de lesão de bexiga, intestino e grandes vasos. A passagem da agulha é feita pelo forame transobturador, com entrada pelo forame e saída por incisão na vagina (*outside-in*).

Em 2003, Leval introduziu a técnica modificada de *tension-free vaginal tape obturator route* (TVT-O). A passagem da agulha é feita pelo forame transobturador; porém, a entrada é por incisão na vagina e a saída, pelo forame (*inside-out*).

Os estudos mostram resultados similares entre TOT e TVT-O, não havendo diferença nos índices de cura e complicações entre ambos. Revisão sistemática e metanálise, que compararam os resultados de TVT com TOT e TVT-O, avaliaram 11 ensaios clínicos randomizados, mostrando taxas de sucesso semelhantes, em 2 a 12 meses, entre os dois grupos (OR = 0,85 – 95% CI 0,60-1,21).

Entre as complicações, foram observadas menores taxas de perfuração de bexiga (OR = 0,12 – 95% CI 0,05-0,33) e de dificuldade de esvaziamento (OR = 0,55 – 95% CI



0,31-0,98) nos grupos de TOT e TVT-O, mas houve maior taxa de dor em virilha e coxa nesse grupo (OR = 8,28 – 95% CI 2,7-25,4). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de erosão dos dois grupos (OR = 1,96 – 95% CI 0,87-4,39).

Barber et al. publicaram um ensaio clínico randomizado com 170 pacientes submetidas a TVT e TOT. O seguimento médio foi de 18,2 meses e os resultados foram similares, embora tenha sido observado maior risco de perfuração de bexiga em TVT que em TOT (7 *versus* 0%,  $p = 0,02$ ). Todavia, são necessários estudos com casuísticas maiores para avaliar o risco de complicações menos comuns, porém, severas, assim como estudos com maior seguimento para analisar a real eficácia do TOT.

Schierlitz et al., por sua vez, fizeram um ensaio clínico randomizado com 164 pacientes com IUE por deficiência esfinteriana intrínseca, grupo com forma mais severa de IUE e com piores resultados cirúrgicos, com seguimento de 6 meses. O EUD no pós-operatório mostrou IUE em 45% no grupo TOT e 21% no grupo TVT ( $p = 0,004$ ). Foi realizada uma nova cirurgia em 13% no grupo TOT e 0% no grupo TVT. Assim, os autores concluíram que, no tratamento de pacientes com IUE por deficiência esfinteriana intrínseca, deve-se dar preferência ao TVT.

Atualmente, estão disponíveis os *minislings*, que foram introduzidos em 2006, a fim de evitar a passagem das agulhas pelo espaço retropúbico ou transobturador. Contudo, são necessários ensaios clínicos randomizados com grandes amostras e, por isso, ainda não existem evidências que justifiquem seu uso.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Amna MB, Randrianantenaina A, Michel F. Colic perforation as a complication of tension-free vaginal tape procedure. *J Urol* 2003; 170:2387.
2. Barber MD, Kleeman S, Karram MM, Paraiso MF, Walters MD, Vasavada S et al. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:611-21.
3. De Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003; 44:724-30.
4. De Tayrac R, Deffieux X, Droupy S, Chauveaud-Lambling A, Calvanese-Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:602-8.
5. Debodinance P. Trans-obturator urethral sling for the surgical correction of female stress urinary incontinence: outside-in (Monarc) versus inside-out (TVT-O). Are the two ways reassuring? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133:232-8.
6. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001; 11:1306-13.

7. Gold RS, Groutz A, Pauzner D, Lessing J, Gordon D. Bladder perforation during tension-free vaginal tape surgery: does it matter? *J Reprod Med* 2007; 52:616-8.
8. Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D. Frequency of the novo urgency in 463 women who had undergone the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for genuine stress urinary incontinence – A long-term follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132:121-5.
9. Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *BJOG* 2007; 114:522-31.
10. Leboeuf L, Tellez C, Ead D, Gousse A. Complications of bowel perforation during insertion of tension-free vaginal tape. *J Urol* 2003; 170:1310-1.
11. Lee KS, Choo MS, Lee YS, Han JY, Kim JY, Jung BJ et al. Prospective comparison of the “inside-out” and “outside-in” transobturator-tape procedures for the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:577-82.
12. Meschia M, Barbacini P, Ambrogi V, Pifarotti P, Ricci L, Spreafico L. TVT-secur: a minimally invasive procedure for the treatment of primary stress urinary incontinence. One year data from a multi-centre prospective trial. *Int Urogynecol J* 2009; 20:313-7.
13. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2008; 19:1043-7.
14. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scan J Urol Nephrol* 1993; 153:1-93.
15. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1253-61.
16. Silva WA. Treatment of stress urinary incontinence – midurethral slings: top-down, bottom-up, “outside-in”, or “inside-out”. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:362-75.
17. Ulmsten U, Henriksson L, Jonhson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996; 7:81-5.
18. Vierhout ME. Severe hemorrhage complicating tension-free vaginal tape (TVT): a case report. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12:139-40.
19. Zilbert AW, Farrell SA. External iliac artery laceration during tension-free vaginal tape procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12:141-3.



## Questões

**1. Qual é o diagnóstico mais provável desta paciente pela história clínica?**

- a. Incontinência urinária de esforço.
- b. Incontinência urinária mista.
- c. Bexiga hiperativa.
- d. Hiperatividade do detrusor.
- e. Infecção urinária de repetição.

**2. São fatores de risco para a incontinência urinária de esforço, exceto:**

- a. Raça branca.
- b. Assistência inadequada ao parto.
- c. Hipertensão arterial sistêmica.
- d. Tabagismo.
- e. Obesidade.

**3. Neste caso, é aconselhável realizar o estudo urodinâmico, já que:**

- a. Apresentou falha de tratamento prévio.
- b. Será submetida à correção de prolapso genital ao mesmo tempo.
- c. Seria interessante avaliar a pressão de perda pela suspeita clínica de deficiência esfíncteria-intrínseca.
- d. A informação de pressão de perda ao esforço pode ajudar a orientar a terapêutica cirúrgica.
- e. Esse exame sempre é necessário para confirmar e tratar incontinência urinária.

Jeane Marie Peter

Laís Junko Yassuda Yamakami

Jorge Milhem Haddad

### IDENTIFICAÇÃO

M.B.F.R., 36 anos de idade, branca, casada, professora, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda urinária aos esforços, urgência, urgeincontinência e noctúria há 4 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente informa que, há 4 anos, apresenta perdas urinárias aos médios esforços, principalmente ao carregar peso, dar risada e tossir. Relata também urgência e episódios de urgeincontinência, com piora há 2 anos, e refere ter procurado o posto de saúde, tendo sido encaminhada para o Hospital das Clínicas.

Nega disúria, dor à repleção vesical ou sensação de esvaziamento incompleto e tem hábito urinário diurno de 8 vezes e noturno de 2 vezes.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Apresentou três episódios de infecção do trato urinário desde o início da atividade sexual.

**Antecedentes pessoais** Sem comorbidades, nega uso de medicamentos e possui vida sexual ativa. Seu esposo é vasectomizado.

É tabagista de 5 cigarros/dia aproximadamente, não ingere bebidas alcoólicas há 6 anos e pratica atividade física regularmente.

**Antecedentes familiares** Pai hipertenso.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 17 anos de idade. Referiu ter tido três parceiros sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações, sendo um parto normal e uma cesariana há 7 anos.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 58,5 kg.
- IMC: 21,5 kg/m².

**Ginecológico**

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias, RHA presentes.
- Ausência de prolapso genital (POP-Q: Estádio 0).
- Perda urinária ao esforço na posição ortostática em quantidade moderada.
- Especular: Paredes vaginais eutróficas e colo uterino sem lesões, conteúdo vaginal sem alterações.
- Toque vaginal: Sem alterações. Anexos não palpados.
- Avaliação funcional do assoalho pélvico (AFA): 3 (Tabela 1).

**Tabela 1** Avaliação funcional do assoalho pélvico

Grau	Inspeção	Palpação
0	Ausente	Ausente
1	Ausente	Reconhecível
2	Presente	Fraca, resistência não opositora
3	Presente	Resistência opositora < 5 segundos
4	Presente	Resistência opositora > 5 segundos

Fonte: Ortiz, 1996.



EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais (Tabela 2)

Tabela 2 Exames laboratoriais realizados

Urina tipo I	Resultados	Valores de referência
Volume (mL)	80	—
Cor	Amarelo citrino	Amarelo citrino
Aspecto	Límpido	Límpido
Densidade	1,025	1,015 a 1,035
pH	5,5	5 a 7
Proteínas (mg/dL)	Ausentes	< 10
Glicose (mg/mL)	3	1 a 10
Corpos cetônicos	Ausentes	Ausentes
Urobilinogênio	1/5	1/5 a 1/20
Nitritos	Ausentes	Ausentes
Células epiteliais	3/campo	3 a 4/campo
Cilindros	Ausentes	Até 30/mL
Cristais	Raros	Ausentes
Hemácias	2 a 3/campo	2 a 3/campo
Leucócitos	2 a 3/campo	2 a 3/campo
Urocultura	Resultado	Valor de referência
Normal	Não houve crescimento bacteriano	Negativo

Conclusão

Foi descartada a hipótese de que uma infecção urinária pudesse estar mimetizando um quadro de incontinência urinária. Dessa forma, outros exames foram solicitados.

Diário miccional

Para melhor elucidação e caracterização dos episódios de perda urinária, solicita-se a realização de um diário miccional de 3 dias, que é feito pela própria paciente, a qual deve anotar, em mililitros, sua ingesta hídrica e os volumes miccionais. Também devem ser anotados a data e a hora dos episódios de perda urinária involuntária e outros eventos relacionados à incontinência.

Um pequeno trecho do diário miccional desta paciente está descrito na Tabela 3.

**Tabela 3** Diário miccional

Data	Hora	Ingesta	Micção	Evento
17/7	7:00		250 mL	
17/7	7:50		100 mL	Urgência
17/7	8:30		100 mL	Perda ao esforço
17/7	8:40	200 mL		
17/7	10:00		100 mL	Urgeincontinência
18/7	2:00		70 mL	Urgência
18/7	3:15		55 mL	Urgência

*Conclusão*

O diário miccional não define o diagnóstico, apenas sugere um quadro misto de incontinência urinária. Assim, opta-se, neste caso, pela realização de estudo urodinâmico para definição do diagnóstico.

Caso a paciente apresente apenas sintomas irritativos, pode-se realizar diretamente uma prova terapêutica, uma vez que o diagnóstico de bexiga hiperativa é clínico.

**Estudo urodinâmico (Figuras 1 a 4)**

- Baixa capacidade cistométrica funcional.
- Presença de contrações não inibidas do detrusor a partir de 65 mL de infusão espontânea e desencadeada aos esforços, seguida de perdas urinárias.
- Presença de perdas urinárias em volume moderado após as manobras provocativas, porém desencadeadas por contrações não inibidas do detrusor.
- Capacidade cistométrica de 300 mL.
- Esvaziamento sem anormalidades.
- Resíduo desprezível.

*Conclusão*

O estudo urodinâmico aponta a hiperatividade do músculo detrusor, o que se manifesta clinicamente por episódios de urgência, incontinência de urgência e noctúria. Destaca-se, no entanto, que esta paciente não possui apenas contrações não inibidas espontâneas, mas também desencadeadas aos esforços e seguidas de perdas urinárias. Esse fato é o responsável pela confusão diagnóstica entre incontinência urinária de esforço, bexiga hiperativa ou mesmo incontinência urinária mista no ato da anamnese.



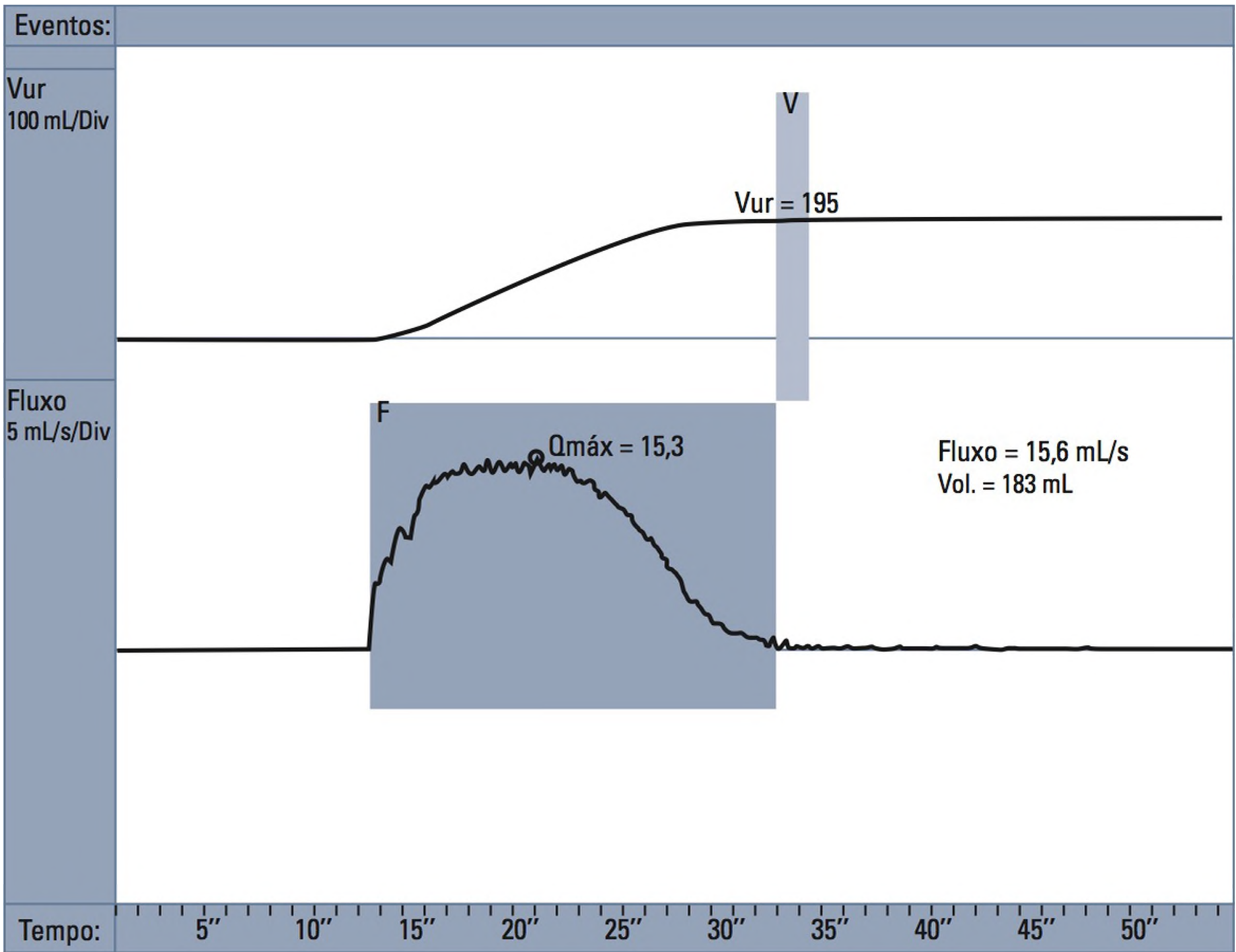


Figura 1 Fluxometria.

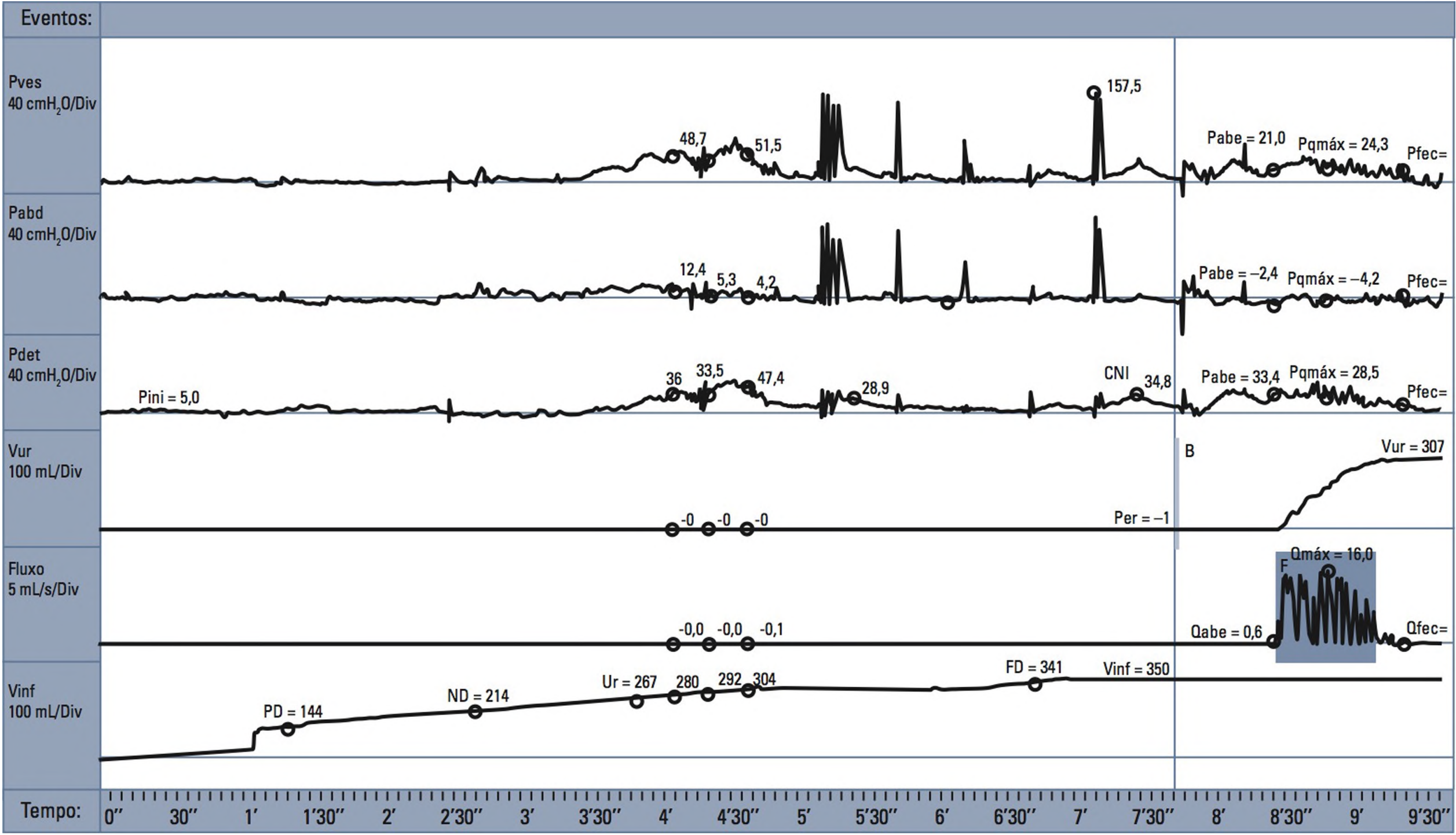


Figura 2 Cistometria (contrações não inibidas).



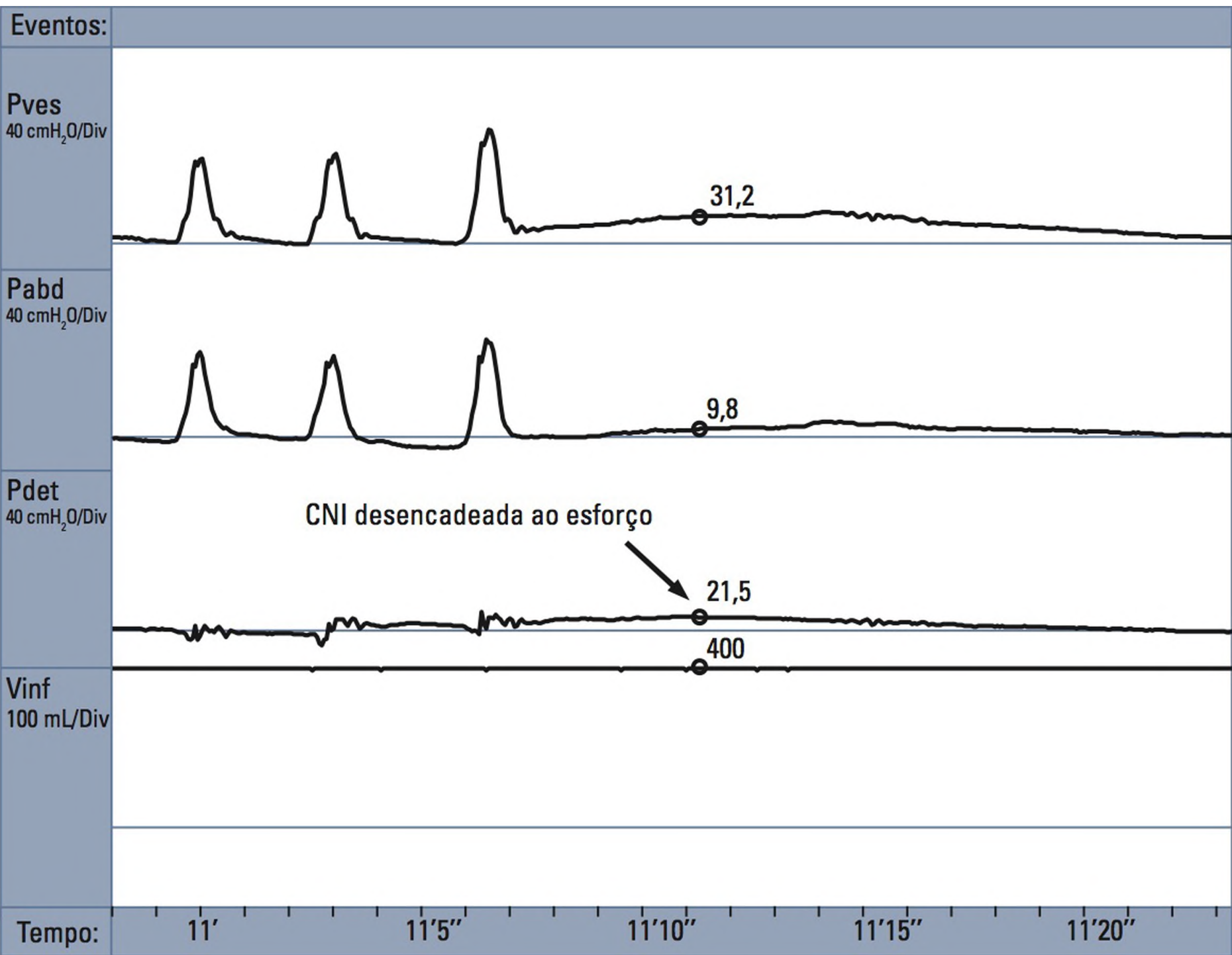


Figura 3 Cistometria.

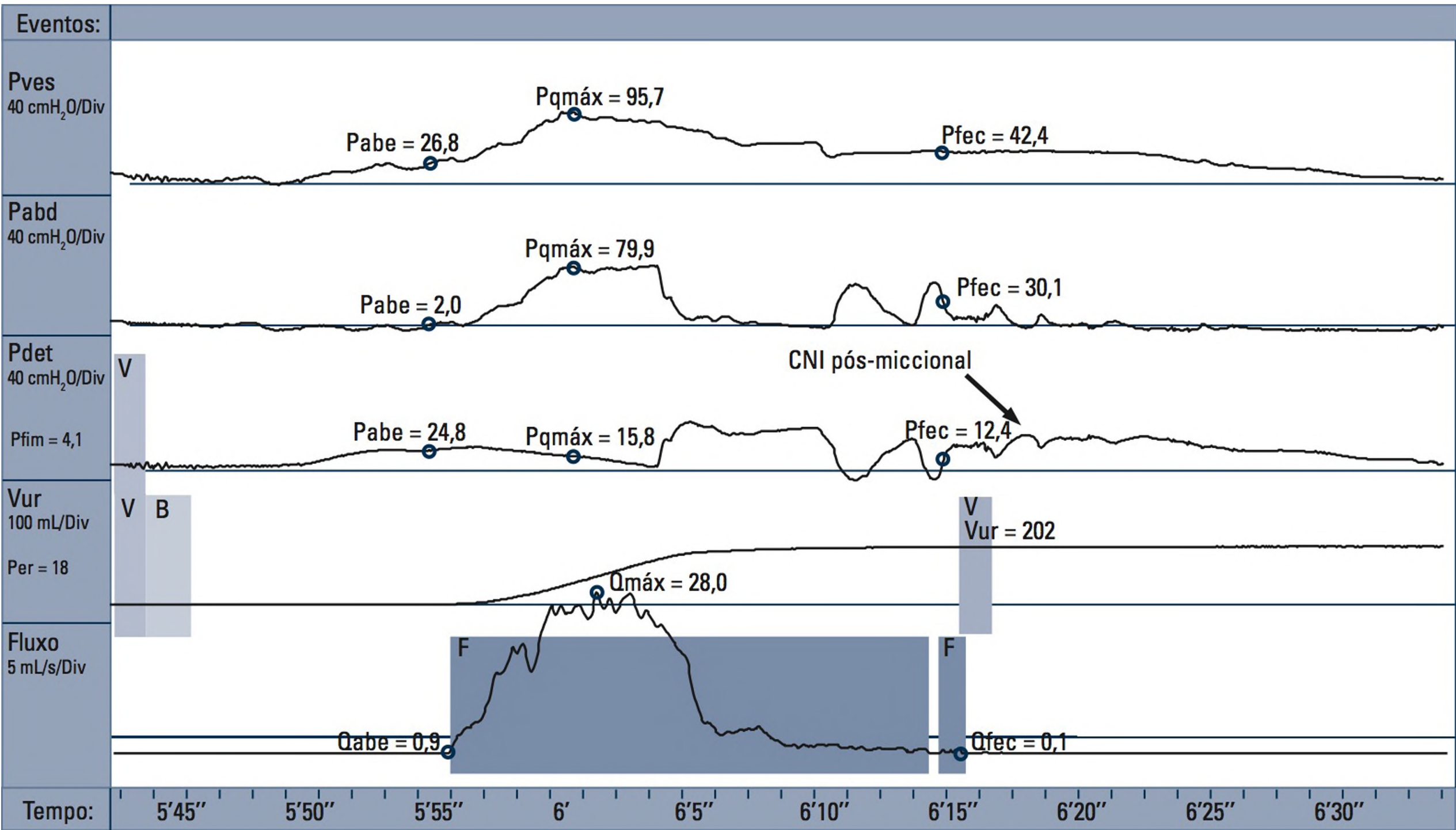


Figura 4 Estudo miccional.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico síndrômico

- Bexiga hiperativa.

### Diagnóstico etiológico

- Causas de bexiga hiperativa neurogênica:
  - doença neurológica;
  - esclerose múltipla;
  - parkinsonismo;
  - doença vascular cerebral;
  - doença de Alzheimer.
- Causas de bexiga hiperativa não neurogênica:
  - obstrução vesical;
  - cirurgia pélvica anterior;
  - prolapso genital;
  - medicamentos parassimpaticomiméticos;
  - doenças dos músculos lisos;
  - distúrbios celulares específicos: Doença das células marca-passo, distúrbios dos gânglios vesicais;
  - deficiência de prostaciclina;
  - idiopática.

## TRATAMENTO

O tratamento instituído foi de eletroestimulação intravaginal, com sessões de 20 minutos, 2 vezes/semana, durante 3 meses. A paciente não se queixou de efeitos colaterais.

Após o tratamento, estava assintomática e assim se manteve até a reavaliação, que ocorreu depois de 6 meses do término do tratamento.

## COMENTÁRIOS

A bexiga hiperativa é uma síndrome caracterizada por urgência miccional com ou sem incontinência, usualmente acompanhada de frequência e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais.

A prevalência na população europeia é de 16%, acometendo mais de 22 milhões de pessoas acima dos 40 anos de idade. Outros estudos revelam prevalência entre 30 e 65% das mulheres adultas incontinentes, dependendo da faixa etária considerada.

Os sintomas dessa síndrome determinam profundo impacto psicológico e social, comprometendo a qualidade de vida. As mulheres portadoras de bexiga hiperativa adotam uma série de medidas comportamentais visando a reduzir o impacto dos seus sintomas em seu cotidiano, como o uso constante de protetores, a restrição da ingestão hídrica e a limitação de atividades físicas e sociais.



A bexiga hiperativa pode ter causa neurogênica ou idiopática, sendo que a maioria dos casos é idiopática. O diagnóstico diferencial deve ser feito descartando-se outras causas que mimetizem a síndrome, como infecção do trato urinário, tumor vesical e cistites não bacterianas.

O diagnóstico é clínico, mas, quando ao estudo urodinâmico se observam contrações involuntárias do músculo detrusor na cistometria, caracteriza-se a hiperatividade do detrusor.

O tratamento é clínico na maioria das pacientes, podendo ser medicamentoso ou fisioterápico. A primeira linha de tratamento é o uso de medicamentos anticolinérgicos, com o objetivo de reduzir a atividade detrusora bloqueando-se os receptores muscarínicos na junção neuromuscular. No entanto, essa linha de medicamentos possui inúmeros efeitos colaterais, como sialosquese, cefaleia, diminuição da secreção gástrica, náuseas, sonolência, tonturas e borramento da visão, além de distúrbios cognitivos, como diminuição da memória para fatos recentes. Esses efeitos adversos são os grandes responsáveis pela baixa adesão ao tratamento farmacológico.

Quanto às modalidades de fisioterapia, a eletroestimulação intravaginal tem sido utilizada com bons resultados. Ela fortalece os músculos do assoalho pélvico quando utilizada na frequência de 50 Hz e tem ação anticolinérgica, inibindo a atividade detrusora, quando usada na frequência de 8 a 10 Hz. Podem-se utilizar, ainda, a eletroestimulação do nervo tibial posterior e os exercícios perineais. Além disso, são associadas medidas comportamentais, como reeducação vesical, com micções de horário, e diminuição da ingesta hídrica.

Os casos refratários podem ser tratados com injeções intravesicais de toxina botulínica e neuromodulação sacral, que se caracterizam como tratamentos de segunda linha.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2):167-78.
2. Arruda RM, de Souza GO, Castro RA, Sartori MGF, Baracat EC, Girão MJBC. Hiperatividade do detrusor: comparação entre oxibutinina, eletroestimulação funcional do assoalho pélvico e exercícios perineais. Estudo randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(9):452-8.
3. Cheepens WA, Van Koevinge GA, De Bie RA, Veil EHJ, Van Kerrebroeck PHEV. Long-term efficacy and safety results of the two-stage implantation technique in sacral neuromodulation. *BJU Int* 2002; 90:840-5.



4. Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: prevalence and effects on quality of life. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 45:173-81.
5. Girão MJBC, Sartori MGF, Baracat EC, de Lima GR. Cirurgia vaginal e uroginecologia. In: Ribeiro RM, de Rossi P, Barros JP. Hiperatividade do detrusor. São Paulo: Artes Médicas, 2002.
6. Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ med Cent)* 2007; 20(3):307-14.
7. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU International* 2005; 97:96-100.
8. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006; 66(10):1301-18.
9. van der Palf, van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int* 2006; 97(3):547-50.

## Questões

**1. Levando-se em conta apenas a anamnese, qual é o diagnóstico provável desta paciente?**

- a. Incontinência urinária mista.
- b. Bexiga hiperativa.
- c. Incontinência urinária aos esforços.
- d. Infecção urinária.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Qual exame complementar é mais importante para se chegar ao diagnóstico?**

- a. Urina tipo I e urocultura.
- b. Diário miccional.
- c. Estudo urodinâmico.
- d. Alternativas a e c estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. É considerado diagnóstico diferencial de bexiga hiperativa:**

- a. Cistite intersticial.
- b. Uretrite.
- c. Tumor de bexiga.
- d. Infecção urinária.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.



## Incontinência Urinária Mista

C A S O 26

Mariana de Almeida Camargo Lautenschläger

Laís Junko Yassuda Yamakami

Jorge Milhem Haddad

### IDENTIFICAÇÃO

A.C.B.M., 54 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural de Botucatu, residente em São Paulo, SP, há 10 anos.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda de urina há 20 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere perda urinária desde o último parto, há 20 anos, com piora nos últimos 5 anos. No início, apresentava perda somente ao espirrar, quando a bexiga estava cheia. Atualmente, apresenta perda também ao tossir e dar risada, mesmo com a bexiga vazia, o que tem causado desconforto em suas atividades sociais. Além disso, tem episódios de urgência miccional e relata ir ao toalete a cada 1 hora, em média, durante o dia, e acordar 1 ou 2 vezes à noite, a fim de evitar perdas. Nega disúria.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças de base, uso de medicamentos, cirurgias prévias e tabagismo.

**Antecedentes familiares** Pai hipertenso.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 14 anos e menopausa aos 49 anos de idade. Ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Ativa sexualmente.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações, todas com parto normal, sendo o primeiro parto aos 25 e o último aos 33 anos de idade. Peso dos recém-nascidos: 3.300 g, 3.700 g e 3.800 g.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 120 × 75 mmHg.
- Altura: 1,56 m.
- Peso: 67 kg.
- IMC: 27,53 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações à inspeção estática e dinâmica e à palpação; expressão negativa, axila negativa.
- Abdome: Globoso, flácido, indolor, DB negativo, RHA presentes.
- OGE: Procidência de parede vaginal anterior que atinge a membrana himenal. Valsalva negativa.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal fisiológico.
- Toque: Útero em AVF, de tamanho normal. Anexos não palpáveis. Ausência de dor à mobilização do colo.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais (Tabela 1)

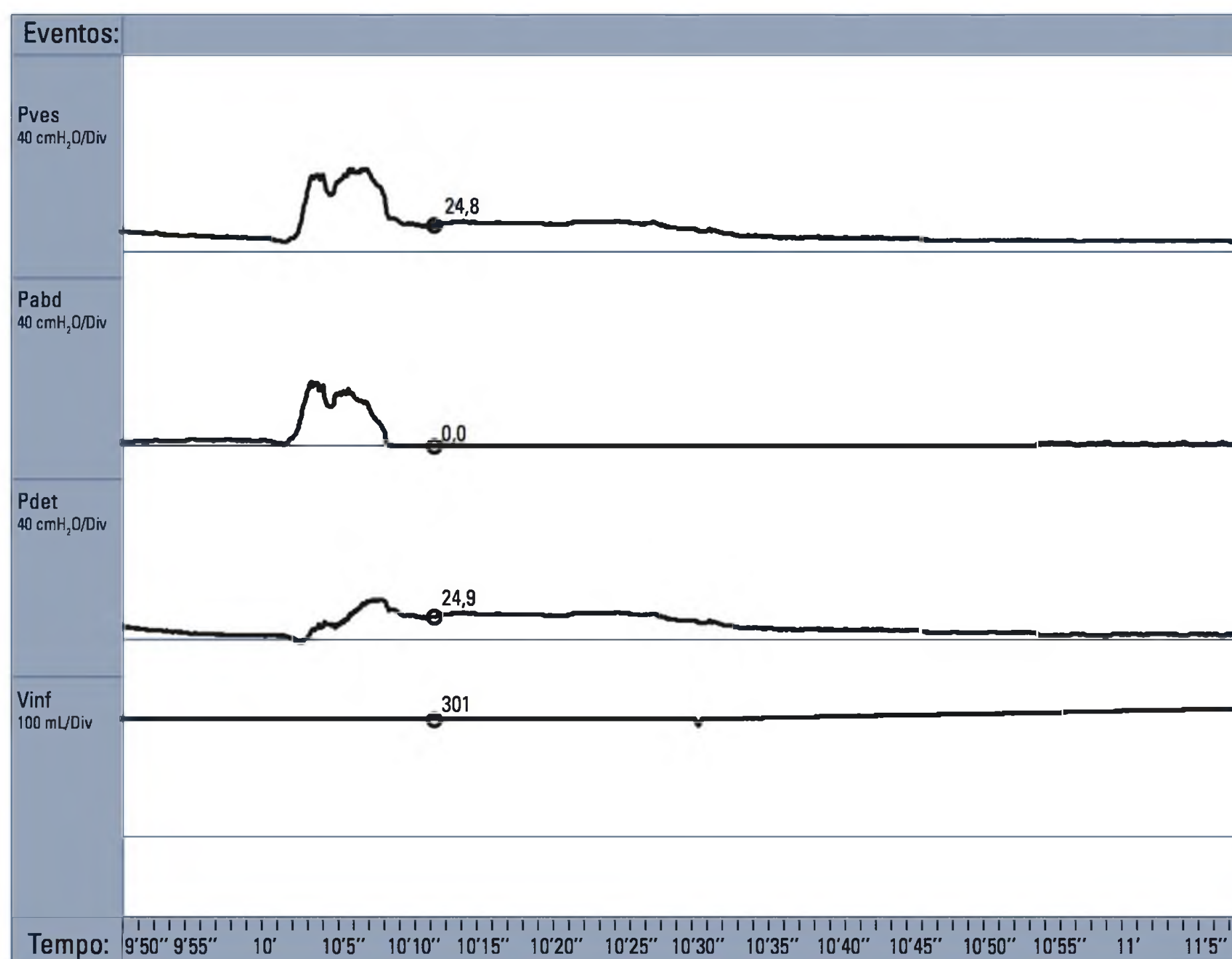
A urinálise é mandatória antes de qualquer teste ou tratamento uroginecológico, pois a infecção do trato urinário pode mimetizar todos os tipos de incontinência urinária, levando a erros de conduta, além de poder ser causa de complicações após estudo urodinâmico, fisioterapia pélvica e cirurgias.

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

Urina tipo I	Resultados	Valores de referência
Cor	Amarelo palha	Amarelo palha – amarelo escuro
Odor	Característico	Característico
Densidade	1,015	1,005 a 1,035
Proteínas	Ausentes	Ausentes
Glicose	Ausente	Ausente
Corpos cetônicos	Ausentes	Ausentes
Bilirrubina	Ausente	Ausente
Hemoglobina	Ausente	Ausente
Nitritos	Ausentes	Ausentes
Urobilinogênio	Ausente	Ausente
Cristais	Ausentes	Ausentes
Células epiteliais	Ausentes	Ausentes
Bactérias	Ausentes	Ausentes
Leucócitos (céls/mL)	1.000	< 10.000
Hemácias (céls/mL)	1.000	< 10.000
Urocultura	Resultado	Valor de referência
	Não houve crescimento bacteriano	Negativo

**Estudo urodinâmico**

- Urofluxometria livre:
  - curva normal;
  - resíduo inicial desprezível.
- Cistometria:
  - detrusor hiperativo, com contrações involuntárias durante o enchimento e após manobras de esforço (Figura 1);
  - presença de perdas síncronas aos esforços com pressão de perda de 95 cmH<sub>2</sub>O;
  - sensibilidade, complacência e capacidade cistométrica normais.
- Estudo miccional:
  - curva normal;
  - contratilidade do detrusor normal durante o esvaziamento;
  - função uretral normal, sem sinais de obstrução infravesical;
  - resíduo final desprezível.
- Conclusão: Incontinência urinária mista.



**Figura 1** Cistometria. Contração desencadeada por manobra de esforço.

O EUD avalia o armazenamento e o esvaziamento vesical. Durante a fase de armazenamento, são realizadas as manobras de esforço (Valsalva e tosse), as quais podem evidenciar perda urinária. Ainda na fase de armazenamento, a ocorrência de contrações involuntárias do músculo detrusor, registradas por aumentos fásicos da pressão do detrusor associados à urgência, identifica a hiperatividade do detrusor.

Ao EUD, a IUM é caracterizada pela ocorrência de perda urinária ao esforço e de contrações involuntárias do detrusor.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Incontinência urinária.
- Prolapso genital.

### Diagnóstico etiológico

- Incontinência urinária de esforço (IUE) por hiper mobilidade do colo vesical.
- Bexiga hiperativa e hiperatividade do detrusor.
- IUM.
- Procidência de parede vaginal estágio II.
- Sobrepeso.



## TRATAMENTO

Foram solicitados exames pré-operatórios e a paciente foi submetida à cirurgia, que consistiu de *sling* transobturador e correção sítio-específica da procidência de parede vaginal anterior. Não houve intercorrências.

O seguimento pós-operatório ocorreu da seguinte forma:

- 1º dia: Retirada da sonda vesical de demora, com paciente apresentando diurese espontânea e volume residual ausente (recebeu alta com orientações).
- 7º dia: Sem queixas, sem sintomas urinários. Apresentava, ao exame físico, Valsalva negativa em decúbito dorsal horizontal (DDH) e na posição ortostática, sem prolapso genital ou sinais de extrusão da faixa.
- Retorno em 1, 3, 6 e 12 meses: Sem queixas e sem alterações ao exame físico.

## COMENTÁRIOS

A Sociedade Internacional de Continência define a IUM como a queixa de perda involuntária de urina associada à urgência e aos esforços, como tossir ou espirrar. Entretanto, o termo pode ser aplicado à combinação dos sintomas (incontinência urinária de esforço e urgeincontinência), assim como de achados urodinâmicos (incontinência urinária de esforço e hiperatividade do detrusor).

Em revisão de Brubaker et al., foi observado que, quando aplicadas avaliações subjetivas para definir essa condição, a prevalência variou de 50 a 93% dos casos de incontinência urinária, dependendo dos questionários utilizados. Ao contrário, quando realizada avaliação objetiva com estudo urodinâmico, o diagnóstico foi confirmado em somente 8% dos casos. Por esse motivo, a prevalência da IUM não está bem estabelecida, havendo taxas bem variadas em uma mesma população.

O diagnóstico pode ser baseado no quadro clínico e nos achados urodinâmicos. No EUD, constata-se hiperatividade do detrusor, caracterizada pela presença de contrações involuntárias desse músculo durante o enchimento, além de IUE. Isso pode ser observado em 35 a 60% das pacientes que realizam o exame por sintomas do trato urinário baixo.

Apesar de o EUD ser um método útil para avaliar os diagnósticos diferenciais de incontinência urinária e definir a fisiopatologia envolvida em cada caso, até 50% das pacientes com urgência e urgeincontinência não apresentam hiperatividade do detrusor ao exame, assim como nem todas as pacientes com queixa de IUE apresentam perda aos esforços durante o exame. Então, apesar dos sintomas mistos, uma parcela das pacientes pode apresentar somente hiperatividade do detrusor ou somente IUE.

É importante ressaltar que existe a hiperatividade do detrusor induzida por esforço, isto é, as manobras de esforço podem ser provocativas e desencadear contrações involuntárias do detrusor. Por outro lado, a IUE pode ser o mecanismo fisiopatológico primário responsável pela IUM. Nesses casos, durante o esforço físico, a incompetência do esfíncter uretral e do colo vesical permite que ocorra entrada de urina na uretra proximal, o que provoca o reflexo de contração involuntária do detrusor. Em outros casos, a hiperatividade do detrusor e a IUE podem coexistir por mecanismos independentes.



O tratamento da IUM baseia-se, em um primeiro momento, no tratamento do componente predominante (no caso, a IUE), cujos sintomas causam maior impacto na qualidade de vida da mulher.

O tratamento cirúrgico da IUM pode ser adotado nos casos em que há predomínio da IUE ou, após tratamento clínico, quando há predomínio da hiperatividade do detrusor. Estudos mostram que as cirurgias (colpossuspensão, *sling* fascial e *slings* sintéticos) promovem melhora dos sintomas urinários com altas taxas de cura subjetiva e objetiva. A urgeincontinência e a hiperatividade do detrusor podem ser curadas em 50 a 63% dos casos no pós-operatório, além de não levarem a piores resultados cirúrgicos.

O tratamento medicamentoso, por sua vez, pode ser introduzido nos casos em que há predomínio da hiperatividade do detrusor ou quando há persistência de urgeincontinência e hiperatividade do detrusor após tratamento cirúrgico. Os medicamentos anticolinérgicos são empregados nesses casos e apresentam bons resultados.

Existem, ainda, diversas modalidades de fisioterapia que constituem opção de tratamento conservador para as pacientes com IUM. Essa alternativa apresenta melhores resultados em pacientes mais jovens e quando realizada por um período de pelo menos 3 meses.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-78.
2. Brubaker L, Stoddard A, Richter H, Zimmern P, Moalli P, Kraus SR et al. Mixed incontinence: comparison definitions in women having stress incontinence surgery. *Neurourol Urodyn* 2009; 28:268-73.
3. Bump RC, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity, and treatment response. *Obstet Gynecol* 2003; 102:76-83.
4. Chaliha C, Khullar V. Mixed incontinence. *Urology* 2004; 63:51-7.
5. Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog AR. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136:1022-5.
6. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPICONT study. *Epidemiology of incontinence in the county of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol* 2000; 53:1150-7.
7. Hay-Smith EJ, Dumoulin C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD005654.
8. Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex: Implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999; 162:204-12.

9. Khullar V, Hill S, Laval KU, Schiotz HA, Jonas U, Versi E. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled TRIAL. *Urology* 2004; 64:269-74.
10. Lai HH, Simon M, Boone TB. The impact of detrusor overactivity on the management of stress urinary incontinence in women. *Curr Urol Rep* 2006; 7:354-62.
11. Segal JL, Vassallo B, Kleeman S, Silva WA, Karram MM. Prevalence of persistent and de novo overactive bladder symptoms after tension-free vaginal tape. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1263-9.
12. Segal JL, Vassallo BJ, Kleeman SD, Silva WA, Karram MM. The efficacy of the tension-free vaginal tape in the treatment of five subtypes of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17:120-4.

## Questões

### 1. Qual o diagnóstico menos provável pela história clínica desta paciente?

- a. Incontinência urinária de esforço.
- b. Incontinência urinária mista.
- c. Bexiga hiperativa.
- d. Hiperatividade do detrusor.
- e. Infecção urinária.

### 2. Quais exames devem ser solicitados no primeiro momento?

- a. Urina tipo I.
- b. Urocultura.
- c. Estudo urodinâmico.
- d. Duas das alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta, já que o diagnóstico é clínico.

### 3. Ao solicitar o estudo urodinâmico, quais são os possíveis diagnósticos esperados?

- a. Incontinência urinária de esforço.
- b. Hiperatividade do detrusor.
- c. Incontinência urinária mista.
- d. Exame normal.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.





Luciana Pistelli Gomes Freitas  
Aparecida Maria Pacetta  
Homero Gustavo de Campos Guidi  
Jorge Milhem Haddad

## IDENTIFICAÇÃO

M.L.R.S.S., 49 anos de idade, branca, divorciada, juíza federal. Natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Infecções urinárias de repetição e dor ao enchimento vesical há 12 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente informa que, desde 1 ano antes do casamento, há 11 anos, vem apresentando cistites de repetição e de difícil tratamento. Relata ter passado por vários ginecologistas, clínicos gerais e alguns urologistas, além de um imunologista. Refere que os episódios iniciais foram causados por diferentes bactérias, entre as quais se destacam *E. coli* e *Klebsiella*. Atualmente, vem seguindo recomendação de profilaxia para cistite com macrodantina (100 mg no jantar) e vários medicamentos para dor e inflamação, além de fazer uso de suco de *cranberry* (1 copo/dia) e homeopatia.

Faz uso irregular de tolterodina, tem hábito urinário diurno acima de 12 vezes e noturno de 3 vezes, mesmo com o uso de Rivotril® (8 gotas após o jantar) e relata sentir muita dor quando está com a bexiga cheia. Nega hematúria, disúria e incontinência urinária e relata intolerância a bebidas ácidas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Emagreceu 2 kg nos últimos 3 meses, mantém dieta balanceada e regular, atividade física regular (caminhadas). A paciente relata não dormir bem por causa da dor, mesmo fazendo uso de Rivotril®.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica (HAS), em uso de Diovan® (valsartan, 1 cp/dia), em acompanhamento cardiológico regular; ansiedade e insônia, em uso de Rivotril®. Em 1995, teve uma cesariana e, em 1999, foi submetida à laparoscopia diagnóstica. Ex-tabagista há 12 anos. Nega etilismo.

**Antecedentes familiares** Pai falecido após acidente vascular cerebral aos 65 anos de idade. Nega neoplasias na família.

**Antecedentes ginecológicos** Ciclos menstruais regulares, com duração de 5 dias a cada 28 dias; fluxo normal. Relata dismenorreia moderada e tensão pré-menstrual (TPM). Foi submetida à laparoscopia há 5 anos para investigação de endometriose.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 19 anos de idade; divorciada há 7 anos e sem atividade sexual há 3 anos. Nega histórico de dispareunia.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação, com parto cesariano, há 9 anos.

**Métodos anticoncepcionais** No momento, não faz uso de qualquer método anticoncepcional. Relata uso prévio de anticoncepcional oral por mais de 10 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, eupneica, corada e hidratada.
- PA: 120 × 78 mmHg.
- Altura: 1,69 m.
- Peso: 60,5 kg.
- Temperatura: 36,1°C.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: Plano, flácido, palpação dolorosa da região do baixo ventre e das fossas ilíacas, DB negativo e RHA presentes. Ausência de massas abdominais, sinal de Giordano negativo bilateralmente, sem sopro na região dorsolombar bilateralmente.
- OGE: Meato uretral tópico sem carúnculas e/ou prolapsos, expressão uretral negativa, ausência de procidência de paredes vaginais, ausência de perda urinária ao esforço.
- Especular: Secreção vaginal fisiológica, colo uterino epitelizado e sem sinais flogísticos.



- Toque vaginal: Doloroso na profundidade e na parede anterior. Palpação bimanual negativa para massas, mas bastante dolorosa.
- Toque retal: Esfíncter normotônico, ampola com fezes de consistência normal, ausência de vegetações e/ou endurações.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Síndrome da bexiga dolorosa (SBD).

### Diagnósticos diferenciais

- Cistite recorrente.
- Cistite persistente.
- Bexiga hiperativa.
- Câncer de bexiga.
- Tuberculose urinária.
- Litíase vesical.
- Infecção urinária por *Chlamydia*.
- Corpo estranho intravesical (esse diagnóstico diferencial é muito importante em pacientes com histórico de cirurgias pélvicas prévias, particularmente histerectomia, cesariana e procedimentos para incontinência urinária).

### *Critérios diagnósticos para síndrome da bexiga dolorosa*

*(International Continence Society – ICS, 2002)*

- Dor suprapúbica relacionada ao enchimento vesical.
- Aumento da frequência urinária diurna e/ou noturna.
- Ausência de infecção urinária ou outras afecções óbvias.

O termo cistite intersticial (CI) fica reservado para os casos com achados cistoscópicos e histológicos típicos.

### *Critérios diagnósticos para cistite intersticial (CI)*

*(National Institute for Diabetes and Diseases of the Kidney – NIDDK, 1990)*

- Dor suprapúbica relacionada ao enchimento vesical.
- Aumento da frequência urinária diurna e/ou noturna.
- Ausência dos critérios de exclusão listados a seguir (diagnóstico de exclusão).
- Presença de petéquias ou úlceras de Hunner durante a cistoscopia com hidrodistensão.

### *Critérios de exclusão para CI*

*(National Institute for Diabetes and Diseases of the Kidney – NIDDK, 1990)*

- Capacidade vesical maior que 350 mL.

- Ausência de urgência urinária na capacidade cistométrica de 150 mL.
- Hiperatividade do detrusor à cistometria.
- Frequência urinária menor que 8 vezes/dia.
- Menos de 9 meses de história.
- Ausência de noctúria.
- Idade inferior a 18 anos.
- Infecção urinária nos últimos 3 meses.
- Presença de vulvovaginite.
- Melhora dos sintomas com o uso de antibióticos, antissépticos vesicais ou anticolinérgicos.
- Neoplasia de bexiga, útero, cérvix, vagina ou uretra.
- Presença de litíase, herpes ou tuberculose vesical.
- Uso prévio de 5-fluorouracil.
- Radioterapia pélvica prévia.

Aproximadamente 60% das pacientes com sintomas relacionados à CI não preenchem todos os critérios citados. Baseando-se nisso, a Sociedade Internacional de Continência propôs uma nova terminologia em 2002, a síndrome da bexiga dolorosa.

EXAMES COMPLEMENTARES

Uroanálise (Tabela 1)

Tabela 1 Uroanálise

Urocultura	Negativa
Cultura para <i>Chlamydia</i>	Negativa
Pesquisa de <i>Chlamydia</i>	Negativa
Cultura de BK	Negativa
Pesquisa de BAAR	Negativa (3 amostras)
Uroculturas prévias	Positiva para <i>E. coli</i> em 2000 e negativas nas demais
Urina tipo I	Físico-química normal, hematúria microscópica (26.000 hemácias/mL) sem dismorfismo eritrocitário
Pesquisa de células oncóticas	Negativa

A análise de sedimento urinário qualitativo (urina tipo I) e a urocultura com antibiograma foram solicitadas com o intuito de investigar a presença de infecção urinária. Solicitou-se que a paciente trouxesse os exames de urina prévios, a fim de checar se aquelas eram infecções urinárias documentadas com cultura de urina e, nesse caso, observar os patógenos envolvidos, se típicos ou atípicos. A paciente apresentava hematúria microscópica e a ausência de dismorfismo eritrocitário sugeria sangramento ativo de algum ponto da via excretora.

Em pacientes com quadro clínico de infecção do trato urinário (ITU) e urocultura negativa, é imperativa a investigação de tuberculose urinária, com pesquisa de BAAR e cultura de BK na urina, e de infecção urinária por *Chlamydia*, por meio da pesquisa de *Chlamydia* no meato uretral e de cultura urinária específica, pois a *Chlamydia* não cresce no meio de cultura urinária comum. Assim, é necessário solicitar cultura específica para essa bactéria.

As pacientes com quadro de ITU de repetição devem realizar citologia oncótica urinária para investigação de neoplasia de bexiga.

**Laboratoriais**

Após a exclusão de quadro urinário infeccioso, foram realizados exames laboratoriais para avaliação geral e pesquisa de marcadores séricos para endometriose e doenças autoimunes, que frequentemente cursam com sintomas urinários. Os resultados mostraram-se normais (Tabela 2).

**Tabela 2** Exames séricos

Glicemia (mg/dL)	AST	ALT	TSH (UI/L)	FAN	FR	HMG	Amilase	Na/K (mol/L)	U/Cr	CA-125
79	11	13	1,34	Negativo	Negativo	Normal	9	132/4,1	24/0,7	13

**Diário miccional**

O diário miccional foi solicitado para avaliação da frequência urinária, dos intervalos miccionais, da ingesta hídrica, do volume urinário e dos sintomas associados ao trato urinário, devendo ser realizado por 3 dias. Nessa avaliação de 24 horas, observaram-se: volume miccional diário (1.150 mL), frequência urinária (13 micções diurnas e 2 noturnas) e volume médio das micções (80 mL) (Tabela 3).



Tabela 3 Diário miccional de 24 horas

Data	Hora	Ingesta	Urgência/Dor	Diurese
03/Abr.	02:10		Intensa	50 mL
	05:45		Leve	70 mL
	07:20	300 mL de leite	Não/sim	120 mL
	09:50		Moderada/sim	110 mL
	11:15		Intensa	55 mL
	12:00	300 mL de suco		
	12:10		Moderada	50 mL
	12:45		Leve	75 mL
	14:00	150 mL de água		40 mL
	15:40		Intensa/sim	130 mL
	17:00	200 mL de iogurte	Intensa	90 mL
	18:40			60 mL
	20:15	300 mL de suco	Leve	80 mL
	22:10		Moderada	100 mL
	23:35	50 mL de água	Moderada/sim	120 mL

Neste caso, conclui-se: frequência miccional aumentada (mais de 8 vezes), noctúria, baixo volume urinado a cada micção e presença de dor ao enchimento vesical.

Estudo urodinâmico

- Cistometria:
  - capacidade cistométrica funcional (180 mL);
  - capacidade cistométrica máxima (CCM) de 230 mL, avaliação da capacidade máxima prejudicada pela dor;
  - detrusor estável e normoativo;
  - ausência de perdas com o volume tolerado.
- Estudo miccional: Esvaziamento sem anormalidades, resíduo desprezível.

O estudo urodinâmico deve ser realizado após a exclusão de quadro de ITU. Na suspeita de SBD/CI, ele pode fornecer dados muito importantes, como avaliação do comportamento vesical e presença de dor durante o enchimento vesical, bem como a capacidade vesical, pois, como visto anteriormente, capacidade vesical maior que 350 mL é critério de exclusão para SBD/CI. Além disso, podem-se avaliar a complacência vesical (volume/pressão, normal > 10 mL/cmH<sub>2</sub>O) e a presença de disfunção miccional, que levam à sintomatologia vesical.

**Ultrassonografia de rins e vias urinárias**

- Rins de tamanho e forma normais, sem dilatações, ausência de imagens compatíveis com cálculos.
- Bexiga com pequena repleção, com espessura vesical aumentada em 6 a 7 mm.
- Ausência de formações (cálculos, pólipos, tumores) intravesicais.

A ultrassonografia foi realizada para a exclusão de tumores, corpo estranho e litíase nas vias urinárias, que se manifestam com hematúria e sintomas vesicais irritativos.

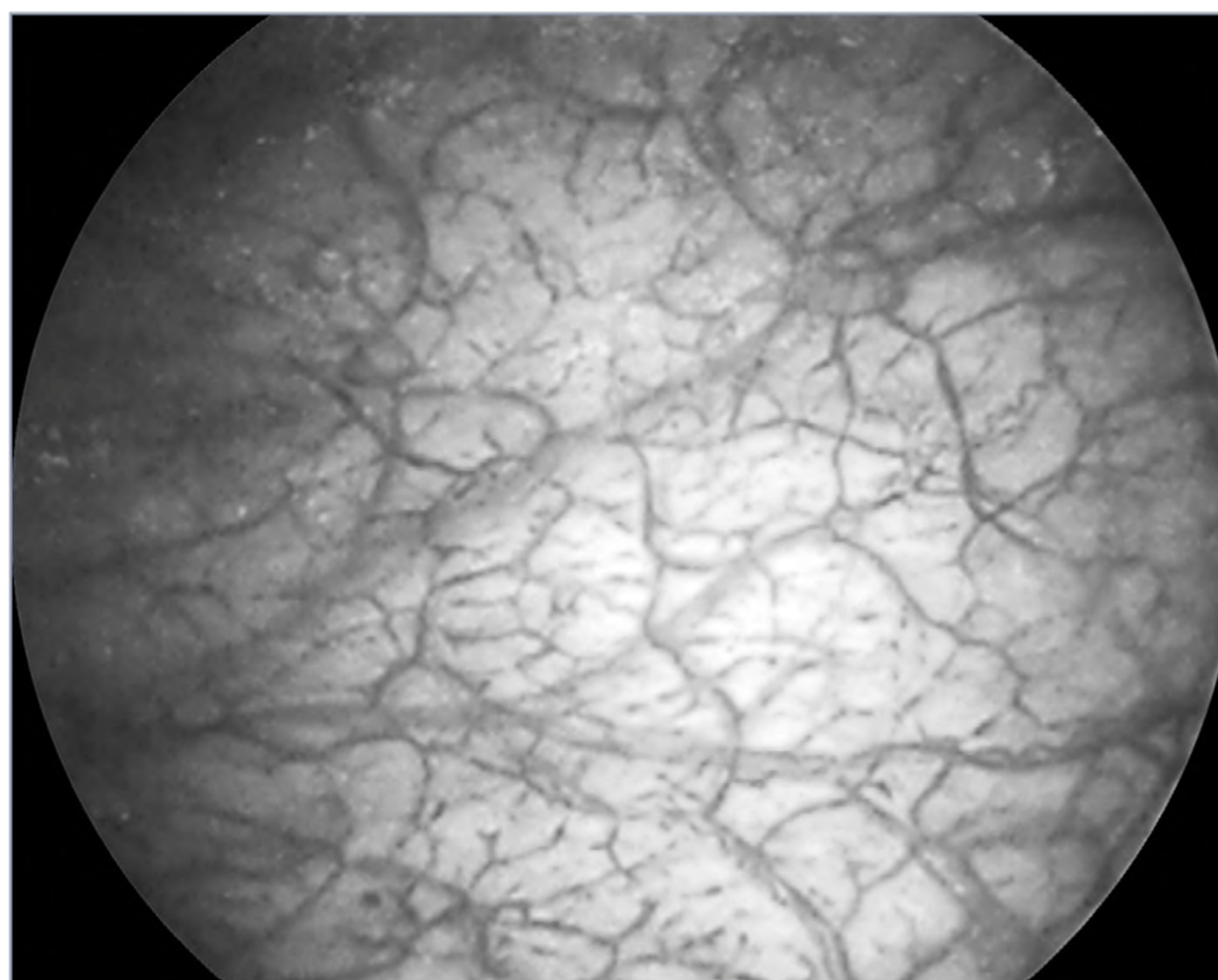
**Ultrassonografia transvaginal**

- Útero em AVF, de formato normal e contornos regulares, ecotextura miometrial homogênea, volume uterino de 79 cm<sup>3</sup>.
- Eco endometrial linear e regular de 4 mm.
- OD: volume de 2,9 cm<sup>3</sup>, sem alterações.
- OE: volume de 3,2 cm<sup>3</sup>, sem alterações.
- Ausência de massas, coleções ou líquido livre na pelve.

A ultrassonografia foi realizada para a avaliação de tumores anexiais e endometriose.

**Cistoscopia sob anestesia com hidrodistensão e biópsia vesical**

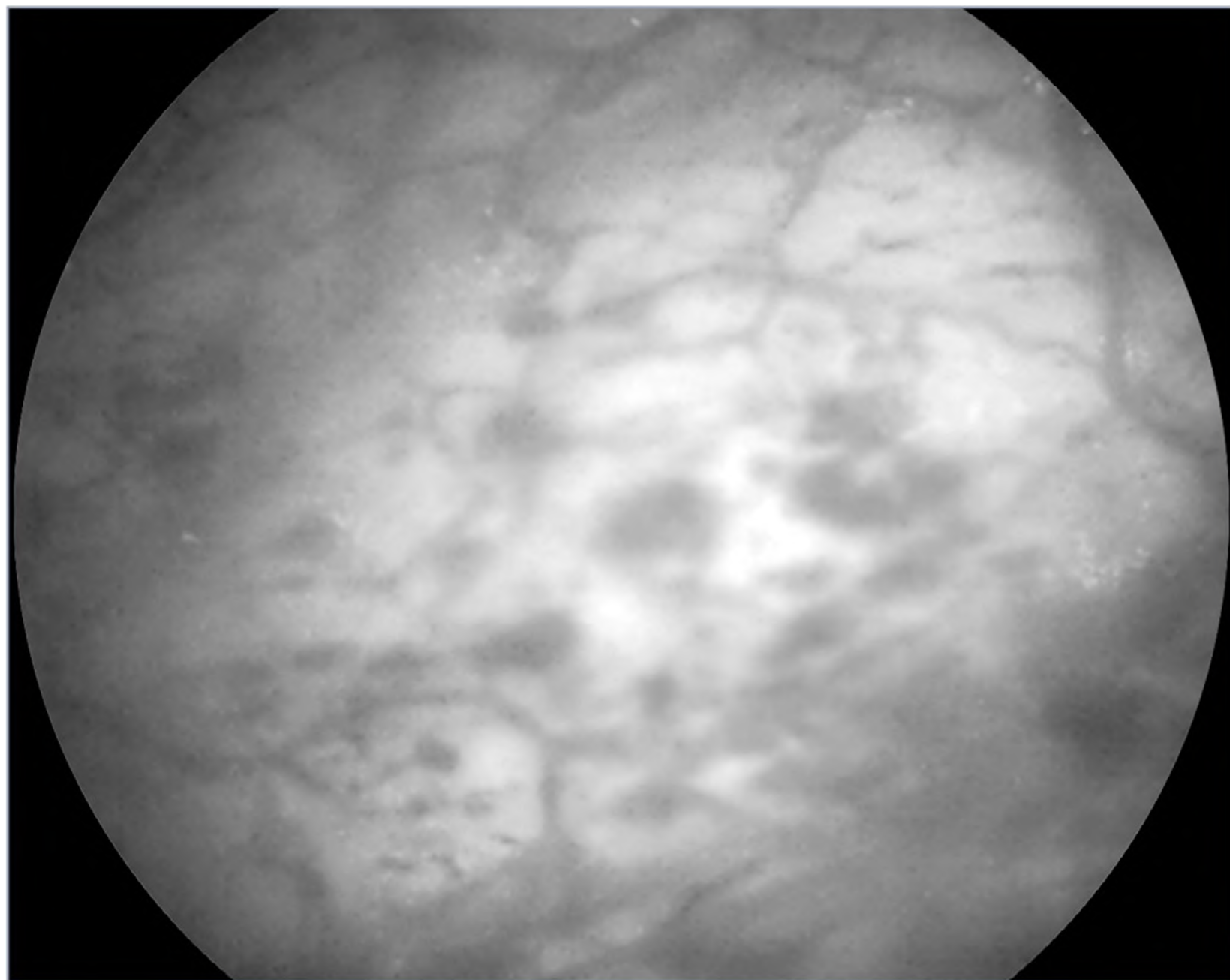
- Uretra de aspecto normal.
- Trígono simétrico com meatos em fenda. Ausência de ulcerações.
- Aumento difuso da trama vascular com algumas áreas esboçando glomerulações (Figura 1). Ausência de tumores.
- Realizada hidrodistensão com 500 mL de água destilada com pressão gravitacional inicial de 1 metro durante 15 minutos.



**Figura 1** Aumento da trama vascular. ☞



- Repetida a inspeção endoscópica com verificação de áreas pálidas no volume máximo da distensão. Presença de petéquias e microssufusões hemorrágicas submucosas em grande quantidade (Figura 2).
- Esvaziada a bexiga e realizada a biópsia com pinça a frio de três locais (supratrígono e laterais da região fúndica), ocorrendo sangramento leve, sem necessidade de cauterização.



**Figura 2** Presença de petéquias e sufusões hemorrágicas. ☞

Diante da suspeita de SBD/CI e da necessidade de afastar os diagnósticos de corpo estranho intravesical e tumor vesical *in situ*, foi proposta a realização de cistoscopia sob anestesia com hidrodistensão e biópsia vesical. Muitas pacientes com SBD/CI relatam melhora dos sintomas após a realização de hidrodistensão para o diagnóstico da CI e alguns autores acreditam que a hidrodistensão aumenta a capacidade vesical ao romper a fibrose, além de interferir com a via aferente da dor vesical.

A paciente foi submetida ao procedimento proposto e, como evidenciado nas Figuras 1 e 2, os achados cistoscópicos sugerem o diagnóstico de CI.

### **Anatomopatológico**

- Cistite eosinofílica.
- Presença de grande quantidade de mastócitos na submucosa.



O quadro anatomopatológico apresentado é compatível com CI. A biópsia vesical de pacientes com CI geralmente mostra processo inflamatório crônico, com mastocitose evidente e significativa, além de graus variáveis de fibrose no interstício.

## TRATAMENTO

O tratamento é realizado com instilações vesicais semanais de Rimso-50® (dimetilssulfóxido – DMSO), na dose de 50 mL/1 hora, com rodízio de decúbito, por 6 semanas, além de antibioticoterapia profilática por 3 dias, incluindo a instilação.

A resposta clínica esperada é melhora da dor, da urgência e da frequência. O mecanismo de ação, não plenamente entendido, tem efeito anti-inflamatório, analgésico, vasodilatador e modulador do colágeno. Os efeitos colaterais são cheiro e gosto de alho na boca e na pele por até 7 horas após a instilação. Em animais, em estudos de longo prazo, associa-se à catarata.

Deve ser realizado controle semestral com hemograma e análise das funções hepática e renal.

O Rimso-50® é o único medicamento liberado pelo Food and Drug Administration (FDA) para instilação vesical. Recomendam-se instilação semanal ou quinzenal por 6 a 8 semanas e posterior repetição, conforme necessário.

A manutenção é feita com pentosanpolissulfato (PPS – Elmiron®), na dose de 100 mg, por via oral, 3 vezes/dia, e a resposta clínica esperada é a melhora dos sintomas em 30% das pacientes após 4 a 6 meses de uso. O mecanismo de ação é desconhecido, podendo ocorrer reepitelização vesical. Os efeitos colaterais são desconforto gastrointestinal leve, alopecia transitória e, eventualmente, alteração da função hepática.

## EVOLUÇÃO

De 2004 a junho de 2005, a paciente evoluiu bem com apenas 6 instilações e apresentou como efeito colateral gosto de alho na boca nas 2 primeiras horas após a instilação. Teve licença do trabalho sugerida e acatada, pelos 8 meses seguintes.

Em junho/julho de 2005, voltou a apresentar sintomas irritativos e dor. Foram realizadas nova hidrodistensão e mais 4 instilações de DMSO. A capacidade cistométrica máxima, quando acordada, foi de 290 mL, realizando-se manutenção com Elmiron®, via oral, associado à amitriptilina por 6 meses.

Passou bem até março de 2007, quando teve nova recrudescência dos sintomas e nova hidrodistensão, sendo tratada com Cystistat® (ácido hialurônico), 1 vez/semana por 6 semanas, quando apresentou melhora significativa. Iniciou-se o uso de ciclosporina (1 cápsula de 50 mg, 2 vezes/dia, por 4 semanas; depois, 1 cápsula gelatinosa de 25 mg por mais 5 meses) com monitoração dos níveis séricos das enzimas hepáticas e pancreáticas, da função renal e da pressão arterial. Retomou-se o uso de Elmiron®, com amitriptilina após, com boa resposta. Além disso, fez acompanhamento psiquiátrico com adição de Lexapro® 10 mg/dia.



## COMENTÁRIOS

A CI é uma condição inflamatória, crônica e idiopática, classificada entre as síndromes dolorosas da bexiga, de causa e patogenia não completamente compreendidas. O sintoma dominante é a dor vesical associada a sintomas irritativos, notadamente a urgência e o aumento da frequência miccional. O diagnóstico é de exclusão, mas consideram-se a contagem de mastócitos na biópsia vesical, os achados endoscópicos representados pelas glomerulações, petéquias submucosas e úlceras vesicais, além de redução da capacidade vesical verificada na cistometria.

Quanto à incidência, dados dos Estados Unidos estimam 44 mil casos/ano. Epidemiologicamente, foram detectados vários fatores de risco para a CI, dos quais o sexo feminino é o mais importante, sendo acometido na proporção de 9:1. Existe, ainda, aumento de 400% na incidência entre os judeus e na raça branca. Tipicamente, são mulheres entre 40 e 50 anos de idade, raramente antes dos 18 anos de idade.

Pacientes com CI apresentam 100 vezes mais chance de desenvolver a síndrome do cólon irritável e 30 vezes mais chances de ter lúpus eritematoso sistêmico.

A etiopatogenia é controversa; acredita-se, atualmente, estar relacionada à barreira de glicosaminoglicanos na mucosa vesical. Supõe-se que a perda dessa camada promova permeabilidade anormal da mucosa vesical a pequenas partículas e íons (como o  $K^+$ ), que, ao atravessarem a barreira de mucopolissacarídeos, têm a capacidade de despolarizar as terminações nervosas sensitivas, explicando a sintomatologia, como também o faz a degranulação dos mastócitos em 1/3 dos pacientes. A integridade dessa barreira “urina-sangue” no epitélio vesical é dada principalmente pelos proteoglicanos ou glicosaminoglicanos (GAG) superficiais, componentes do muco. Os polissacarídeos, como a heparina, o ácido hialurônico e o PPS, têm a capacidade de restabelecer essa proteção. Os mastócitos foram, de início, fortemente incriminados na etiopatogenia das alterações vistas na CI, com relatos de altas concentrações nas biópsias vesicais. Essas células foram sugeridas como um possível marcador histológico da cistite intersticial.

Outros potenciais agentes relacionados à etiologia da CI também descritos são os fatores psicológicos, infecciosos, vasculares e linfáticos (obstrução), os agentes tóxicos, as desordens musculoesqueléticas e os processos imunes.

Não há elemento e/ou exame que determine o diagnóstico da CI. Há aspectos clínicos, laboratoriais, endoscópicos, anatomopatológicos e urodinâmicos. Muitas vezes, esses métodos servem para excluir outros diagnósticos. Pode-se realizar o teste de sensibilidade ao potássio com KCl a 0,4M ou o modificado, com 0,2M, que é mais utilizado, pois gera menos desconforto (dor à paciente). Se a capacidade cistométrica com essa solução for 30% menor do que com o soro fisiológico, o teste é positivo.



A cistoscopia deve ser realizada sob anestesia, pois é necessário distender a bexiga para a visualização das petéquias, glomerulações e úlceras (úlceras de Hunner, presentes em 5 a 10% dos casos), que são características da CI. Histologicamente, a biópsia vesical mostra achados que não são específicos ou exclusivos, como processo inflamatório crônico, ulcerativo ou não e, muitas vezes, com mastocitose evidente e significativa, além de graus variáveis de fibrose no interstício, que podem ser avaliados pela quantidade de colágeno na camada muscular.

O uso de bebidas e alimentos ácidos, café, álcool, alimentos condimentados, bebidas carbonatadas (gasosas), relações sexuais, estresse e roupas justas são fatores que pioram os sintomas. O curso dessas pacientes quase invariavelmente é insidioso, com períodos de melhora e recrudescimento dos sintomas.

No tratamento da CI, já foram utilizados vários agentes (Tabela 4). O uso do PPS, um polissacarídeo sulfatado sintético, apresenta sua racionalidade na observação de que os glicosaminoglicanos secretados e mantidos na mucosa vesical constituem uma barreira à permeabilidade vesical, conforme descrito. A dose habitual do PPS é de 400 mg, 2 vezes/dia, em períodos prolongados (6 meses ou mais). Objetivamente, o PPS aumenta o volume miccional médio e melhora os sintomas subjetivos de urgência, dor, polaciúria e noctúria. Os efeitos adversos que podem ser verificados em 6% das pacientes incluem dor de cabeça, náusea, problemas digestivos, transpiração aumentada, entre outros.

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, podem ser utilizados para o controle da dor, bem como os analgésicos opioides. O Hidroxizine®, medicação anti-histamínica, pode colaborar com a melhora dos sintomas, pois tem efeito sedativo e interfere na degranulação dos mastócitos, que, como discutido, parece desempenhar importante papel na etiopatogenia da doença.

A modalidade terapêutica intravesical é muito empregada e vários são os agentes. O dimetilssulfóxido a 50% (Rimso-50®) é o único agente liberado pelo FDA, devendo ser aplicado 1 ou 2 vezes/semana, durante 8 semanas consecutivas. A bexiga deve ser esvaziada previamente à aplicação e a paciente deve permanecer por 30 minutos com a medicação (frasco com 50 mL do produto), preferencialmente em movimento. Outros agentes muito utilizados na instilação vesical são o ácido hialurônico (1 vez/semana, por 8 semanas), com bons resultados, e a heparina, que agem na reepitelização vesical por serem essencialmente glicosaminoglicanos.

Outra linha de tratamento inclui medicação normalmente usada nas doenças autoimunes e até imunossupressores utilizados em transplante de órgãos. Novas modalidades terapêuticas têm sido testadas, como a eletroestimulação, os exercícios de relaxamento da musculatura do assoalho pélvico e a toxina botulínica.



Tabela 4 Tratamento da cistite intersticial

Uso oral*	Anti-inflamatórios
	Anti-histamínicos
	Anticolinérgicos
	Antidepressivos
	Antagonistas de receptores narcóticos opioides
	Antagonistas de canais de cálcio
	Pentosanpolissulfato
Uso intravesical*	Bicarbonato de sódio
	Nitrato de prata
	Lidocaína
	Corticosteroides
	Doxorrubicina
	Heparina
	Oxicloroseno sódico (Clorpactin®)
	Pentosanpolissulfato
	Dimetilssulfóxido
Tratamento cirúrgico	Ressecção/fulguração das úlceras
	Hidrodistensão vesical
	Injeção endoscópica de álcool, heparina, corticosteroides, fenol
	Derivação urinária
	Denervação cirúrgica
	Cistoplastia para aumento vesical
	Cistectomia parcial + cistoplastia (substituição)
	Cistectomia total
Tratamentos alternativos	Laser
	Estimulação nervosa elétrica transcutânea
	Psicoterapia/terapia comportamental

\* Isolados ou combinados.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. American Foundation for Urologic Diseases. Research progress and promises. Baltimore: American Foundation for Urologic Diseases, 1980.
2. Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007.
3. Eldrup J, Thorup J, Nielsen SL, Hald T, Hainau B. Permeability and ultra-structure of human bladder epithelium. *Br J Urol* 1983; 55:488.
4. Englund SE. Observation on the migration of some labeled substances between the urinary bladder and blood in rabbits. *Acta Radiol Suppl* 1956; 135:9.
5. Fall M, Johanson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogenous syndrome. *J Urol* 1987; 137:35-8.
6. Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987; 138:508-12.
7. Hanno PM. Painful bladder syndromes. In: Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM (eds.). *Clinical urology*. Filadélfia: J.B. Lippincott Co., 1994.
8. Held PJ, Hanno P, Wein AJ, Pauly MV, Cahn MA. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno P, Starkin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds.). *Interstitial cystitis*. Nova York: Springer-Verlag, 1990.
9. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerström B, Løse G, Kristensen JK, Pedersen RH et al. Painful bladder disease: clinical and pathoanatomical differences in 115 patients. *J Urol* 138: 500-502, 1987.
10. Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* 1983; 55:495-500.
11. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin N Amer* 1994; 21:7-20.
12. Larsen S, Thompson S, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54:283-6.
13. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis. *Urology* 1978; 12:381-92.
14. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975 ; 64:75-8.
15. Parsons CL, Boychuck D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143:139.
16. Parsons CL, Mulholland S, Anwar H. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosamino-glycan (heparin). *Infect Immun* 1979; 24:552.
17. Parsons CL, Parsons JK. Interstitial cystitis in female urology. In: Raz S (ed.). 2.ed. Filadélfia: WB Saunders, 1996.
18. Turner-Warwick RT, Handley M. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol* 1967; 39:3-8.

## Questões

### 1. Qual é a hipótese diagnóstica do caso em questão?

- a. Tuberculose vesical.
- b. Cistite intersticial.
- c. Litíase vesical.
- d. Bexiga hiperativa.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

### 2. Quais exames complementares são necessários para o diagnóstico?

- a. Urina tipo I, urocultura e estudo urodinâmico.
- b. Urina tipo I, urocultura e cistoscopia.
- c. Urina tipo I, urocultura, cultura de BK e *Chlamydia* na urina, pesquisa de células oncóticas na urina, ultrassonografia de vias urinárias, estudo urodinâmico e cistoscopia.
- d. Urina tipo I, urocultura, diário miccional, estudo urodinâmico e cistoscopia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores, o diagnóstico é clínico.

### 3. Qual é a etiopatogenia da cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa?

- a. Autoimune.
- b. Quebra da barreira do urotélio.
- c. Neurológica.
- d. Psicológica.
- e. Desconhecida.



Miguel Torquato Alves Filho  
Homero Gustavo de Campos Guidi  
Jorge Milhem Haddad

## IDENTIFICAÇÃO

M.M.A., 69 anos de idade, branca, viúva, aposentada, evangélica, natural de Vargem Grande Paulista e procedente de Cotia, São Paulo.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Infecções de urina frequentes nos últimos 10 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente relata “cistites” (*sic*) frequentes desde o ano de 2000. Em 2005, apresentou quatro episódios. Vinha fazendo acompanhamento no posto de saúde próximo de casa, onde foi submetida a vários tratamentos medicamentosos, mas com cura passageira. Às vezes, logo após o primeiro mês do término do tratamento, voltava a apresentar os sintomas de ardor ao urinar, além de frequência urinária maior durante o dia e à noite.

Após a última consulta no posto de saúde, foi encaminhada ao Hospital das Clínicas para investigação mais completa do problema. Relata disúria, frequência urinária (por volta de 10 vezes), noctúria (mais de 3 vezes), esforço miccional e sensação de esvaziamento incompleto. Nega dor à repleção vesical ou perdas urinárias de qualquer natureza.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Cirurgia de *sling*, com faixa de aponeurose de músculo retoabdominal para correção de incontinência urinária de esforço associada à colpórrafia ante-

rior e posterior em 1997 no Hospital das Clínicas de São Paulo. Apresentou retenção urinária nos 2 primeiros dias após a retirada da sonda de demora, evoluindo com micção espontânea a partir do 3º dia.

Está em uso de cloroquina para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico há 15 anos e não faz reposição hormonal.

**Antecedentes familiares** Pai falecido por câncer de pulmão, mãe falecida por infarto agudo do miocárdio e tia materna portadora de hipertensão arterial e diabetes melito.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 15 anos e menopausa aos 52 anos de idade. Ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 16 anos de idade. Sem vida sexual ativa há 7 anos.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, três partos e um aborto, sendo dois partos vaginais, com necessidade de uso de fórceps, e uma cesariana, com realização de laqueadura tubária bilateral. O abortamento foi espontâneo e ocorreu no 2º mês da primeira gestação.

**Métodos anticoncepcionais** Coito interrompido e laqueadura tubária.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, afebril, acianótica, anictérica, eupneica, normocorada, hidratada.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,64 m.
- Peso: 70 kg.
- IMC: 25,7 kg/m².
- FC: Pulso cheio e regular de 78 bpm, boa perfusão periférica.

### Ginecológico

- Mamas: Pequenas, pendulares, lipossobstituídas, simétricas, com contornos regulares. Ausência de retrações ou abaulamentos, descarga papilar ausente bilateralmente.
- Abdome: Plano, indolor à palpação superficial e profunda, ausência de visceromegalias, RHA presentes e normais, sinal de Giordano ausente bilateralmente, cicatriz transversal suprapúbica plana.
- OGE: Meato uretral normal, descarga uretral ausente, sem proclividade de parede vaginal anterior ou posterior, ausência de prolapso uterino e de perda urinária ao esforço.
- Especular: Colo pequeno e curto, mucosa vaginal atrofica, conteúdo vaginal ausente.
- Toque vaginal: Útero normal, colo uterino curto, fundo de saco posterior livre, anexos não palpados, presença de área fibrosa indolor em região uretral média.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

- Glicemia de jejum: 95 mg/dL (afastar diabetes melito, fator predisponente à ITU).
- Ureia: 35 mg/dL.
- Creatinina: 0,7 mg/dL (afastar comprometimento da função renal).
- Urina tipo I (avaliar características físico-químicas e sedimentos urinários sugestivos de processo infeccioso/inflamatório – Tabela 1).

Tabela 1 Resultados do exame de urina tipo I

Exame	Resultados	Valores de referência
pH	7,0	
Densidade	> 1,030	
Glicose	Ausente	Ausente
Pigmentos biliares	Ausentes	
Nitritos	Presentes	Ausentes
Leucócitos	15/campo (isolados e degenerados)	
Eritrócitos	5/campo (não dismórficos)	
Corpos cetônicos	Ausentes	Ausentes
Proteínas	Presentes	Ausentes
Hemoglobina	Traços	Ausentes
Cristais	Ausentes	Ausentes
Cilindros hialinos	Raros	
Filamentos de muco	Presentes	
Bactérias	Numerosas	

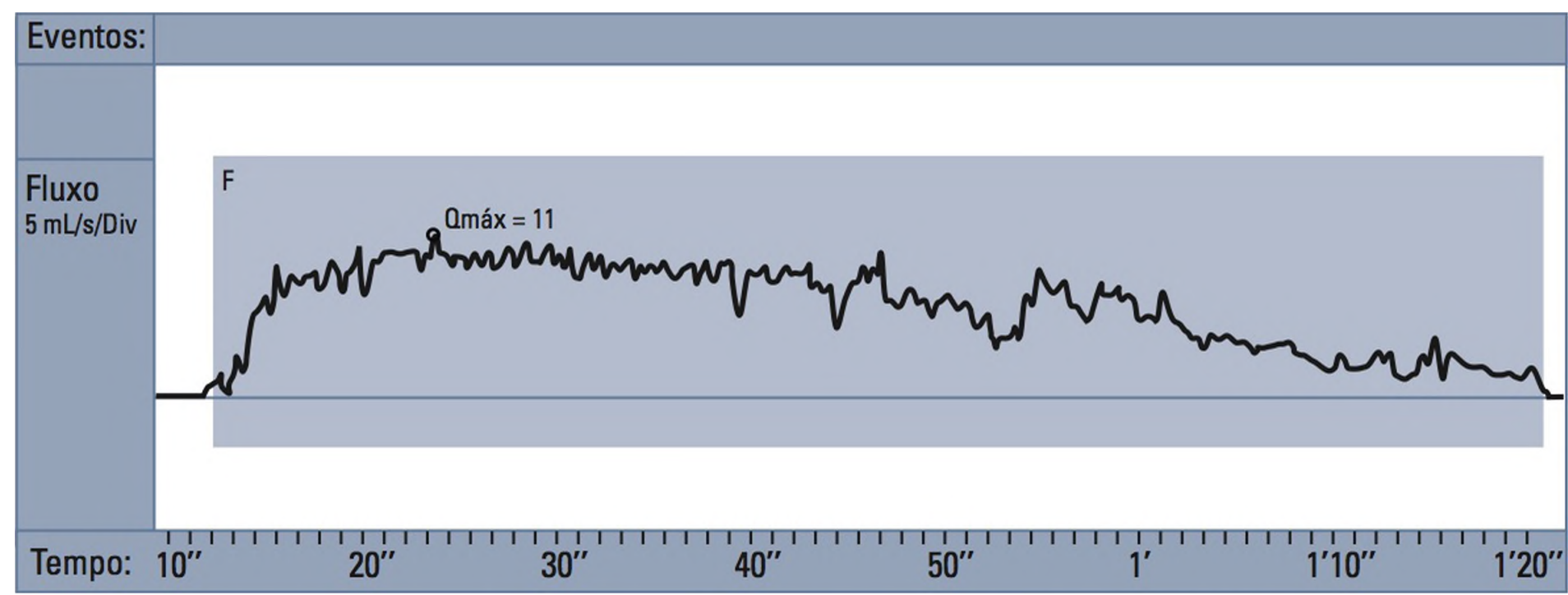
- Bacterioscopia (verificação de bacteriúria): Vários bacilos aeróbios Gram-negativos.
- Cultura aeróbia de urina de jato médio (identificação do agente etiológico):
  - micro-organismo isolado: *E. coli* (patógeno mais frequente nas ITU comunitárias, identificado em cerca de 80% dos casos);
  - contagem: > 1.000.000 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL;
  - antibiograma (orientação da terapêutica): Suscetível à norfloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, gentamicina e ceftriaxona.
- Conclusão: A paciente apresentou ITU por *E. coli*, que se define por contagens  $\geq 100.000$  UFC/mL em cultura de urina de jato médio da primeira micção da manhã, ou acima de 10.000 UFC/mL para uropatógenos Gram-positivos, ou  $\geq 100$  UFC/mL na presença de sintomas urinários típicos, ou, ainda, qualquer contagem em amostras obtidas atra-



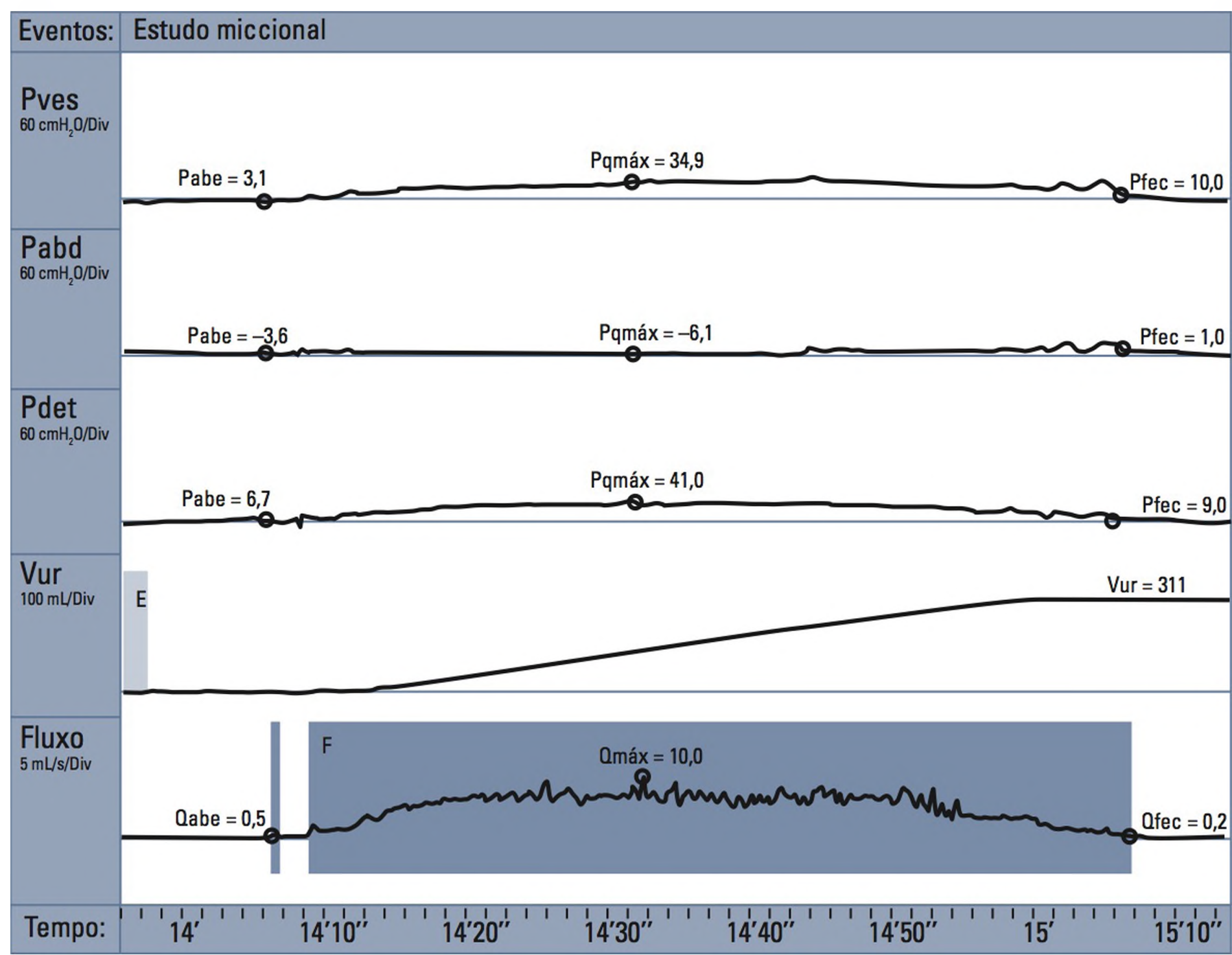
vés de cateterismo uretral limpo ou punção vesical suprapúbica, já que, excetuando-se a parte distal da uretra, o trato urinário é estéril.

Estudo urodinâmico

- Obstrução infravesical (Figura 1 e 2).



**Figura 1** Curva de fluxo urinário livre de aspecto achatado, com prolongamento do tempo de micção. Referência à sensação de esvaziamento vesical incompleto durante o exame. Resíduo pós-miccional de 100 mL.



**Figura 2** Detrusor normocontrátil, curva de fluxo urinário achatada e prolongada, resíduo pós-miccional de 180 mL, sugestivos de obstrução infravesical.

O fator obstrutivo infravesical, sugerido por fluxo de urina  $\leq$  a 12 mL/s e pressão do detrusor  $\geq$  a 40 cmH<sub>2</sub>O no exame de urodinâmica, favorece a recorrência da ITU. Isso deve-se ao ótimo meio de cultura constituído pelo resíduo urinário elevado, ou seja,  $> 100$  mL ou  $\geq 20\%$  da capacidade cistométrica máxima, aferido em pelo menos duas ocasiões. Além disso, a persistência de urina por longos períodos dentro da bexiga facilita a adesividade dos uropatógenos ao urotélio vesical, fator principal no desenvolvimento da ITU.

No presente caso, o estudo urodinâmico foi solicitado em virtude de a paciente queixar-se de dificuldade miccional e sensação de esvaziamento vesical incompleto, o que sugere quadro obstrutivo, principalmente porque havia relato de cirurgia anti-incontinência pregressa.

## De imagem

### *Ultrassonografia do aparelho urinário*

- Rins tópicos, de contorno e tamanho normais.
- Ecogenicidade do parênquima renal e diferenciação corticomedular normais.
- Não há evidências de hidronefrose ou de imagens calculosas.
- Bexiga urinária de morfologia, contorno e repleção normais. Paredes vesicais regulares, com discreto espessamento e conteúdo líquido anecoico.
- Conclusão: Discreto espessamento de paredes vesicais. Não se verificou qualquer alteração anatômica do trato urinário ou presença de cálculos que pudessem favorecer quadros repetidos de infecção urinária.

### *Ultrassonografia pélvica transvaginal*

- Útero de 67 cm<sup>3</sup>, eco endometrial de 4,3 mm, fundo de saco de Douglas livre.
- Ovários não visualizados, sem tumores em suas topografias.
- Conclusão: Exame normal.

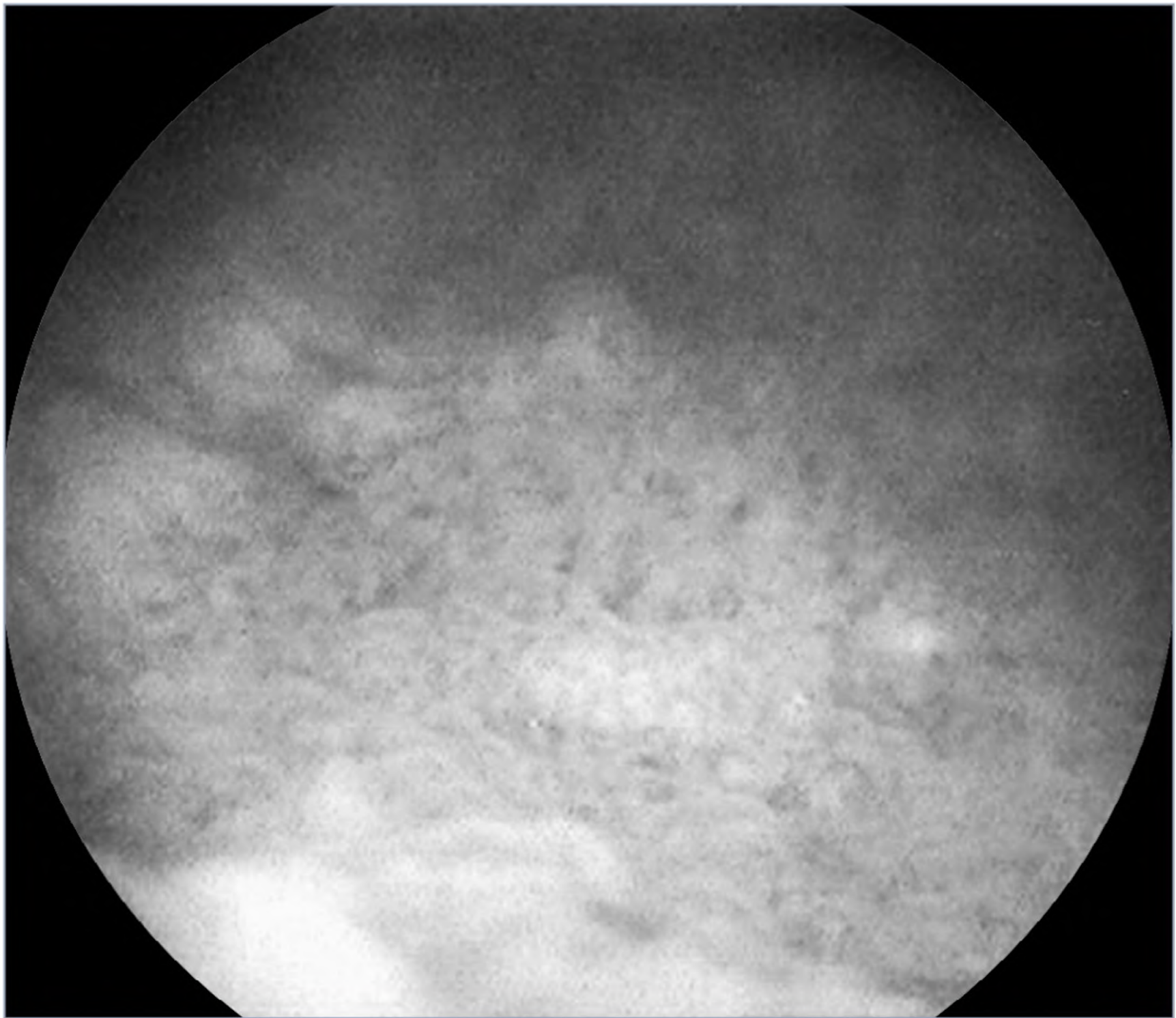
### *Cistoscopia*

- Uretra livre, sem neoformações, expressão digital negativa, ausência de formações polipoides. Presença de angulação cranial moderada que dificulta a passagem da bainha do cistoscópio (necessidade de báscula do aparelho).
- Mucosa vesical com vascularização típica na região fúndica e paredes laterais, ausência de tumores papilíferos. Presença de trabeculação moderada das paredes vesicais (Figura 3), ausência de corpos estranhos. Ausência de divertículos; trígono com aumento da trama vascular de aspecto inflamatório/irritativo (Figura 4); presença de discreta metaplasia, própria da idade, próxima ao colo vesical. Meatos ureterais típicos, em fenda e ejaculando urina clara.





**Figura 3** Trabeculação vesical importante.  $\alpha$



**Figura 4** Trigonite.  $\beta$



- Conclusão: Cistoscopia com angulação uretral (provável hipercorreção pela faixa) associada à trabeculação vesical (provável bexiga de esforço) e trigonite. A importância da realização de cistoscopia, neste caso, reside no fato de se avaliar o trajeto uretral e a bexiga, bem como a integridade de suas respectivas mucosas. Também é útil para evidenciar alterações no trato urinário inferior secundárias ao processo obstrutivo crônico.
  - Bexiga de esforço: Denominação do conjunto de alterações vesicais decorrentes de longos períodos de obstrução infravesical, caracterizados por espessamento compensatório do músculo detrusor e pela formação de divertículos pela protrusão da mucosa vesical por meio dos feixes musculares do corpo da bexiga. Essa alteração é secundária ao grande aumento da pressão intravesical durante o esvaziamento na tentativa de forçar a passagem da urina pela obstrução. No caso em questão, o fator obstrutivo provavelmente é a tensão exagerada exercida pela faixa de aponeurose utilizada na cirurgia de correção da incontinência urinária à qual a paciente foi submetida, promovendo uma hipercorreção da uretra.
  - Trigonite: Processo inflamatório, de etiologia infecciosa ou irritativa do trígono vesical, área do músculo detrusor mais sobrelevada na base vesical, com formato de triângulo invertido, cujo vértice inferior corresponde ao meato uretral interno e os da base correspondem aos meatos ureterais.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- ITU.
- ITU recorrente (dois ou mais episódios em 6 meses, três ou mais episódios em 1 ano).
- Cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa.

### Diagnóstico etiológico

- ITU recorrente secundária à obstrução infravesical.

## DEFINIÇÃO

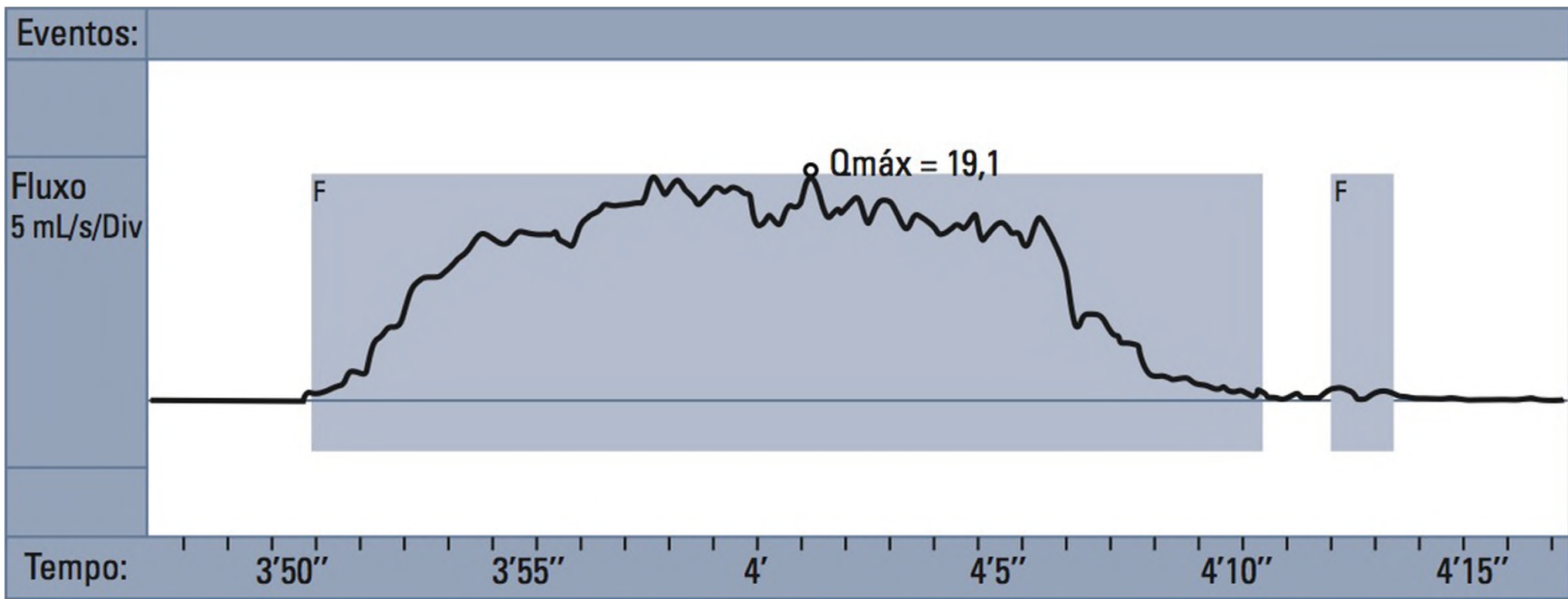
Infecção do trato urinário recorrente constitui em dois ou mais episódios no espaço de 6 meses ou de três ou mais episódios no intervalo de 1 ano, confirmados laboratorialmente pela cultura, com identificação do agente etiológico.

## TRATAMENTO

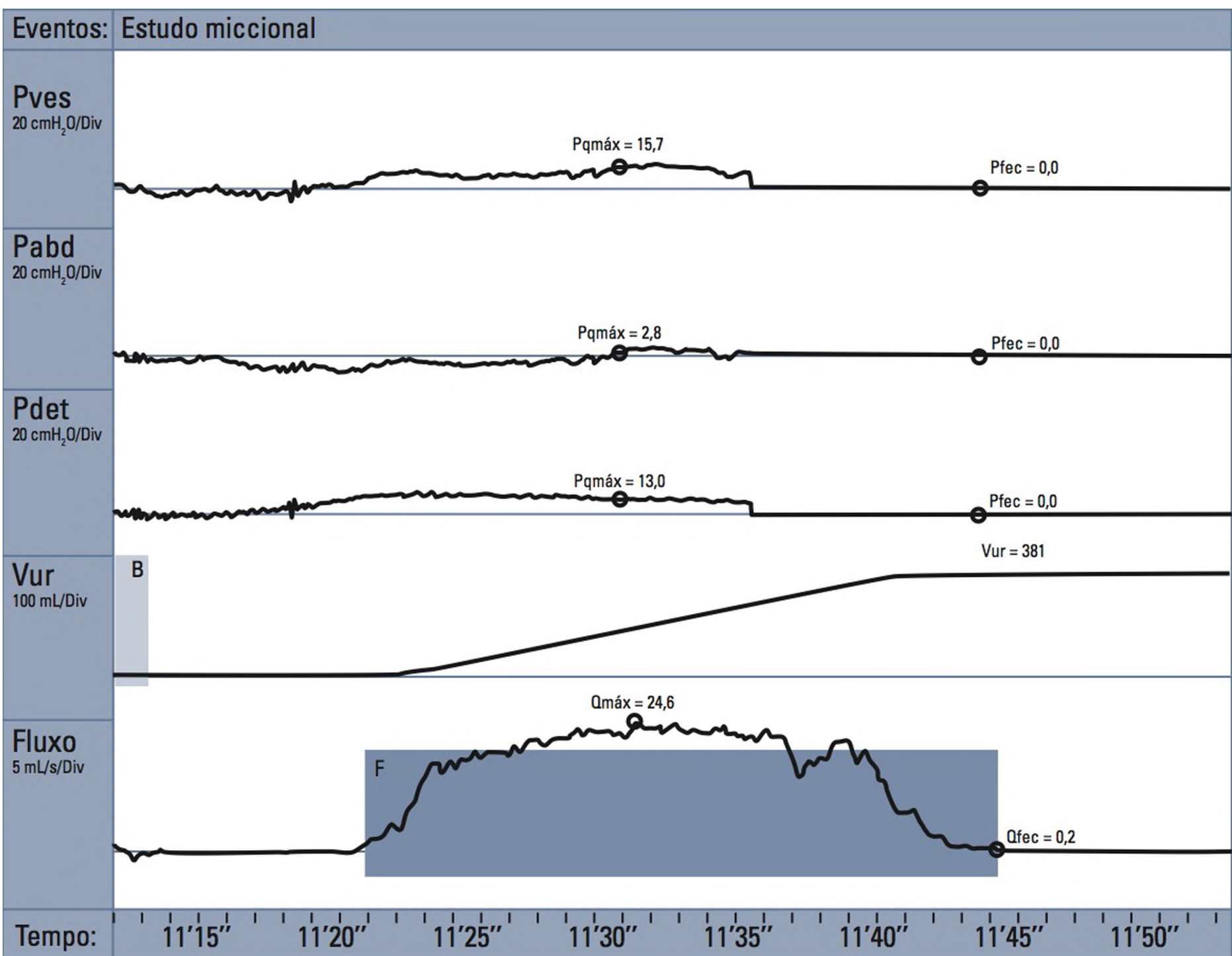
O tratamento clínico inicial foi feito com esterilização do trato urinário (terapêutica implementada com nitrofurantoína, 1 comprimido de 100 mg, a cada 6 horas, por 7 dias). Realizou-se profilaxia com o mesmo fármaco (um comprimido de 100 mg antes de se deitar, por 6 meses), mantendo a urina que permanece maior tempo dentro da bexiga durante a noite estéril.

Os efeitos colaterais foram náusea e epigastralgia, mas a paciente evoluiu com melhora dos sintomas de irritação vesical a partir do 3º dia de tratamento. A cultura resultou negativa após 7 dias da terapêutica.

O tratamento cirúrgico da obstrução foi realizado com liberação do tecido fibrótico suburetral do terço médio do canal uretral e a paciente evoluiu com melhora dos sintomas de obstrução infravesical e dos parâmetros urodinâmicos pós-uretrólise, os quais se apresentaram normais (Figuras 5 e 6), além de ausência de episódios de incontinência urinária.



**Figura 5** Urofluxometria livre normal, com volume urinário de 275 mL e sensação de esvaziamento vesical completo. Resíduo pós-miccional de 20 mL.



**Figura 6** Detrusor normocontrátil, curva de fluxo de aspecto normal, tempo de micção adequado, função uretral normal sem obstrução, resíduo pós-miccional desprezível.



## COMENTÁRIOS

A infecção do trato urinário feminino mais comum é a cistite bacteriana determinada pela *E. coli*, bacilo Gram-negativo abundante no trato gastrointestinal. A *E. coli* é o principal agente envolvido nas infecções urinárias comunitárias, atingindo a bexiga por via ascendente por meio da uretra. O sexo feminino é mais predisposto às infecções urinárias em virtude da maior proximidade do meato uretral externo com o ânus e do menor comprimento da uretra.

A uretra feminina pode prover um ambiente favorável à colonização pelos uropatógenos, mas é protegida por poderosos mecanismos de defesa: descamação das células uretrais com micro-organismos a elas aderidos, encarceramento das bactérias pelo muco produzido pelas glândulas parauretrais, lavagem pela urina, produção local de imunoglobulinas, citocinas e defensinas, bem como mobilização de leucócitos para resposta celular.

Dos mais de 150 sorotipos existentes de *E. coli*, apenas cinco ou seis acometem o trato urinário (uropatógenos).

A profilaxia medicamentosa da recorrência das infecções urinárias é realizada com os mesmos fármacos utilizados no tratamento, em doses de 25 a 50% da total diária ao deitar, por períodos que podem variar de 3 meses até 5 anos, sem receio do desenvolvimento de resistência bacteriana.

Existe, no mercado, um imunoterápico, constituído por um lisado de 18 cepas uropatógenas de *E. coli*, utilizado para a melhora da defesa imunológica contra o principal agente das cistites femininas, diminuindo a recorrência das infecções. É apresentado sob a forma de cápsulas de uso oral, contendo um lisado bacteriano liofilizado. Essa medicação diminuiu em 43% os episódios de ITU no período de 1 ano.

O estado hormonal da paciente é uma variável importante no desenvolvimento de infecção de repetição, uma vez que a menopausa altera desfavoravelmente a flora vaginal protetora. O uso de estrogênio tópico é muito efetivo na prevenção da recorrência dessas infecções em mulheres pós-menopáusicas, principalmente como terapêutica adjuvante.

Mulheres mais idosas, com maior resíduo urinário pós-miccional, têm mais probabilidade de desenvolver ITU recorrentes.

Mulheres com ITU recorrentes têm maior suscetibilidade à colonização vaginal por uropatógenos. Essa situação pode estar relacionada a um mecanismo intrínseco próprio manifestado por maior propensão dos agentes bacterianos em aderir às células uroepiteliais das pacientes recorrentemente infectadas. Esses mecanismos envolvem a expressão de receptores manose-positivos, alterações na IgA secretora e presença de pili nos uropatógenos.

Estudos têm demonstrado que o suco de *cranberry*, espécie de amora silvestre encontrada no norte do continente americano, inibe a aderência da *E. coli* e outros uropatógenos Gram-negativos às células uroepiteliais, eliminando a primeira e mais importante etapa do desenvolvimento da cistite.



## **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Europ Urol* 2005; 47:542-8.
2. Guidi HGC. Infecção urinária na mulher. In: Infecção genital na mulher. São Paulo: Roca, 2008.
3. Kunin CM, Evans C, Bartholomew D, Bates DG. The antimicrobial mechanism of the female urethra: a reassessment. *J Urol* 2002; 168:413-9.
4. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:269-71.
5. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131:1013-6.
6. The European Association of Urology. Guidelines on urological infections 2010; 96:11-8.

## Questões

### 1. Qual é o fator facilitador da recorrência da infecção urinária?

- a. Menopausa.
- b. Volume de resíduo pós-miccional elevado.
- c. Sobrepeso.
- d. Alternativas *a* e *b* estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Quanto à profilaxia da infecção urinária de repetição, qual afirmativa é a correta?

- a. Podem ser utilizados os mesmos fármacos empregados no tratamento, em doses menores à noite, antes de deitar, sempre depois da erradicação da infecção de maneira convencional.
- b. O uso de antibióticos no tratamento e na profilaxia deve ser empregado durante o menor tempo possível, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana é muito elevado.
- c. O uso de vacina oral tem se mostrado ineficaz na prevenção da ITU recorrente.
- d. A ingestão diária do suco de *cranberry* é uma opção na profilaxia da infecção de repetição, por causa do aumento do pH e da concentração urinária.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Em relação à infecção urinária de repetição, pode-se afirmar que:

- a. A maioria das mulheres afetadas apresenta alguma alteração anatômica do trato urinário, devendo-se sempre realizar investigação com exames radiológicos (ultrassonografia, urografia excretora, entre outros).
- b. O diagnóstico deve ser realizado por cultura de jato urinário médio, complementado pelo antibiograma e pela identificação do sorotipo do agente causal.
- c. O uso tópico de estrogênio como adjuvante na profilaxia da infecção em menopausadas é desnecessário, uma vez que não existem dados na literatura que justifiquem o seu emprego.
- d. As alternativas *a* e *c* estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Laís Junko Yassuda Yamakami  
Ricardo Muniz Ribeiro  
Jorge Milhem Haddad  
Homero Gustavo de Campos Guidi

### IDENTIFICAÇÃO

M.A.F.S., 48 anos de idade, branca, casada, vendedora, católica, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda de urina há 1 mês.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere perda urinária intermitente há 1 mês, de progressiva para praticamente contínua. Apresenta perdas volumosas aos grandes esforços e também em repouso, quando a bexiga está repleta. Nega disúria, urgência, urgeincontinência, frequência ou noctúria e relata necessidade de uso de absorvente diariamente, inclusive à noite, trocando 2 absorventes grandes durante o dia e 1 grande durante a noite, que amanhece encharcado. Relata irritação perineal com uso de “creme para assadura” (*sic*).

Foi encaminhada para fisioterapia por seu ginecologista, mas diz não ter tempo para esse tipo de tratamento. Nega tratamento prévio para incontinência urinária, história de litíase e relata apenas um episódio de cistite quando se casou.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças de base, uso de medicamentos, outras cirurgias, tabagismo e etilismo.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Foi submetida à histerectomia abdominal por mioma e apresenta sangramento uterino anormal há 2 meses.

**Antecedentes sexuais** Ativa sexualmente.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações, dois partos e um aborto, sendo o último parto há 13 anos.

**Métodos anticoncepcionais** Fez laqueadura tubária há 8 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 120 × 70 mmHg.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 64 kg.
- IMC: 23,50 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações à inspeção estática ou dinâmica e à palpação; descarga papilar ausente, linfonodos axilares não palpados.
- Abdome: Globoso, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, DB negativo, RHA presentes e normais. Sinal de Giordano negativo bilateralmente.
- OGE: Hiperemia em vulva e períneo, com áreas de descamação e rágades por dermatite amoniacal (Figura 1), odor forte de urina, absorvente encharcado (foi trocado 3 horas antes de se dirigir ao hospital).
- Especular: Colo não visualizado, cúpula vaginal íntegra, conteúdo vaginal bastante fluido e volumoso, que aumenta com manobra de esforço.
- Toque: Útero e anexos não palpados, com dor à palpação de cúpula vaginal à direita.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Fístula urogenital (fístula vesicovaginal).
- Dermatite amoniacal.

As fístulas urogenitais podem ser classificadas em: vesicovaginal, vesicocervicovaginal, vesicocervical, vesicouterina, uretrovesicovaginal, ureterovesicovaginal e ureterovaginal. As vesicovaginais são as mais comuns e correspondem a 75% das fístulas.





**Figura 1** Exame ginecológico – dermatite amoniacal. 96

## EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico foi realizado após coleta de exames de urina: urina tipo I, sem alterações, e urocultura, sem crescimento bacteriano. Foram realizadas prova do azul de metileno (tampão proximal corado) e uretrocistoscopia.

### Prova do azul de metileno (Figuras 2 e 3)

É realizada da seguinte forma:

- Colocar três tampões vaginais (proximal, medial e distal), com o intuito de localizar a altura da lesão.
- Passar a sonda vesical e, por meio desta, fazer a infusão de soro fisiológico corado por azul de metileno. Deve-se ter extremo cuidado na infusão (tracionar levemente o balonete contra o colo vesical) e, depois, na retirada, para não escorrer o restante do líquido que fica na sonda (utilizar uma gaze apertando levemente embaixo do meato na retirada final da sonda).
- Orientar a paciente a deambular, subir escadas, sentar-se e levantar-se, tossir, etc., por, pelo menos, 20 minutos.
- Retirar cuidadosamente os tampões vaginais.

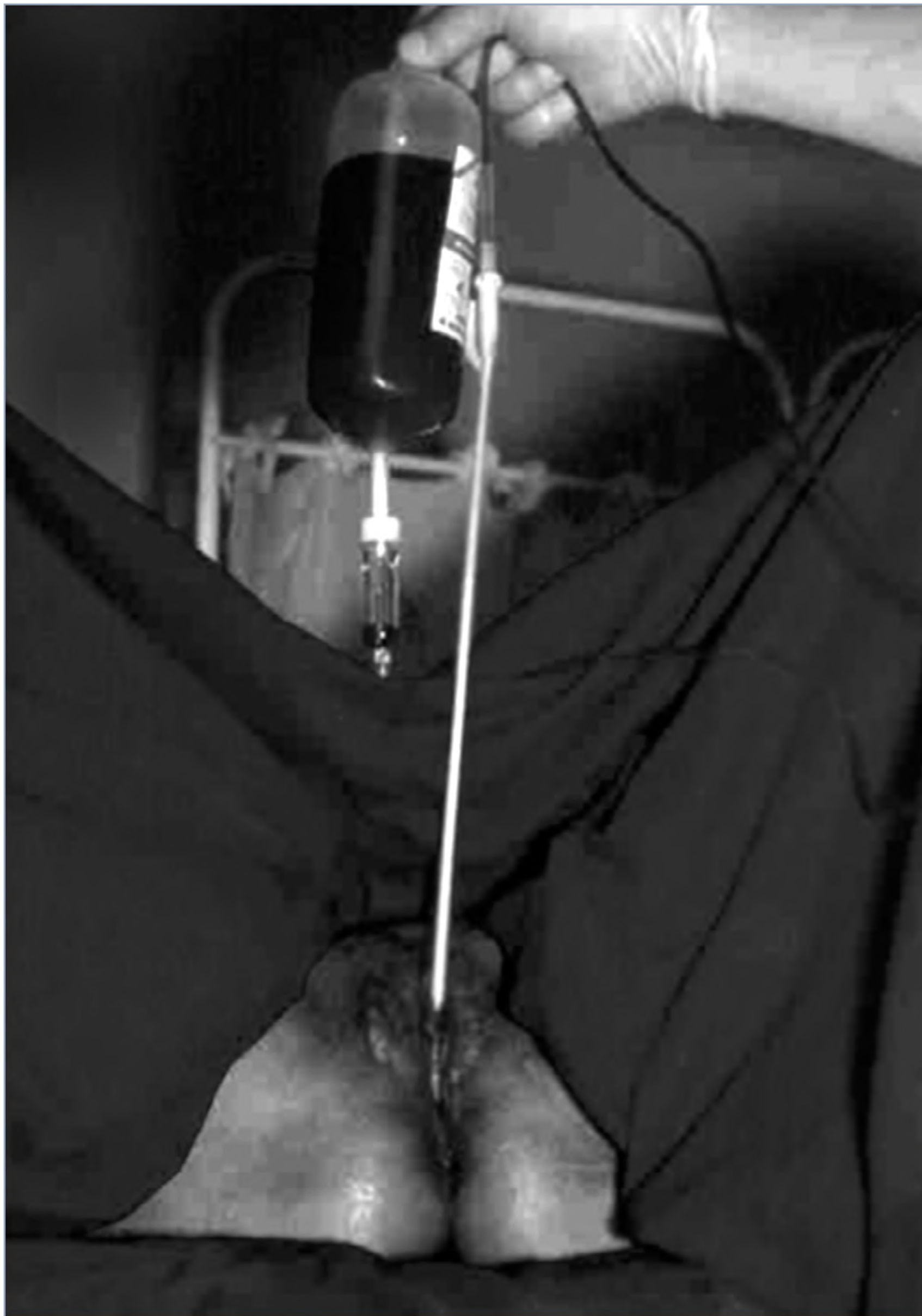
### Situações e interpretação

1. Se o tampão distal estiver corado, considerar incontinência urinária de esforço como primeiro diagnóstico (eliminação pelo meato uretral externo). A hipótese de fístula ureterovaginal pode ser considerada, mas deve ser ponderado que, no exame clínico, é bastante fácil observar irregularidades e orifícios na porção inferior da mucosa vaginal anterior. Além disso, muitas fístulas uretrais podem estar localizadas distalmente à zona de continência e, clinicamente, não há perda involuntária, como no caso descrito. As fístulas uretrais, além disso, geralmente têm um antecedente de ma-



nipulação cirúrgica no canal vaginal e/ou sondagem prolongada com infecção purulenta, levando à sua formação. Não se pode descartar a coexistência de lesão ureteral associada. Para essa dúvida, contribuem as informações cirúrgicas, se disponíveis, e os exames que aferem a integridade do trato urinário superior, discutidos adiante.

2. Se o tampão medial e o mais profundo estiverem corados, considerar fístula vesicovaginal.
3. Se os tampões estiverem úmidos, mas não corados, considerar fístula ureterovaginal.



**Figura 2** Teste do azul de metileno. 9



**Figura 3** Teste do azul de metileno positivo. ☞

### Uretrocistoscopia

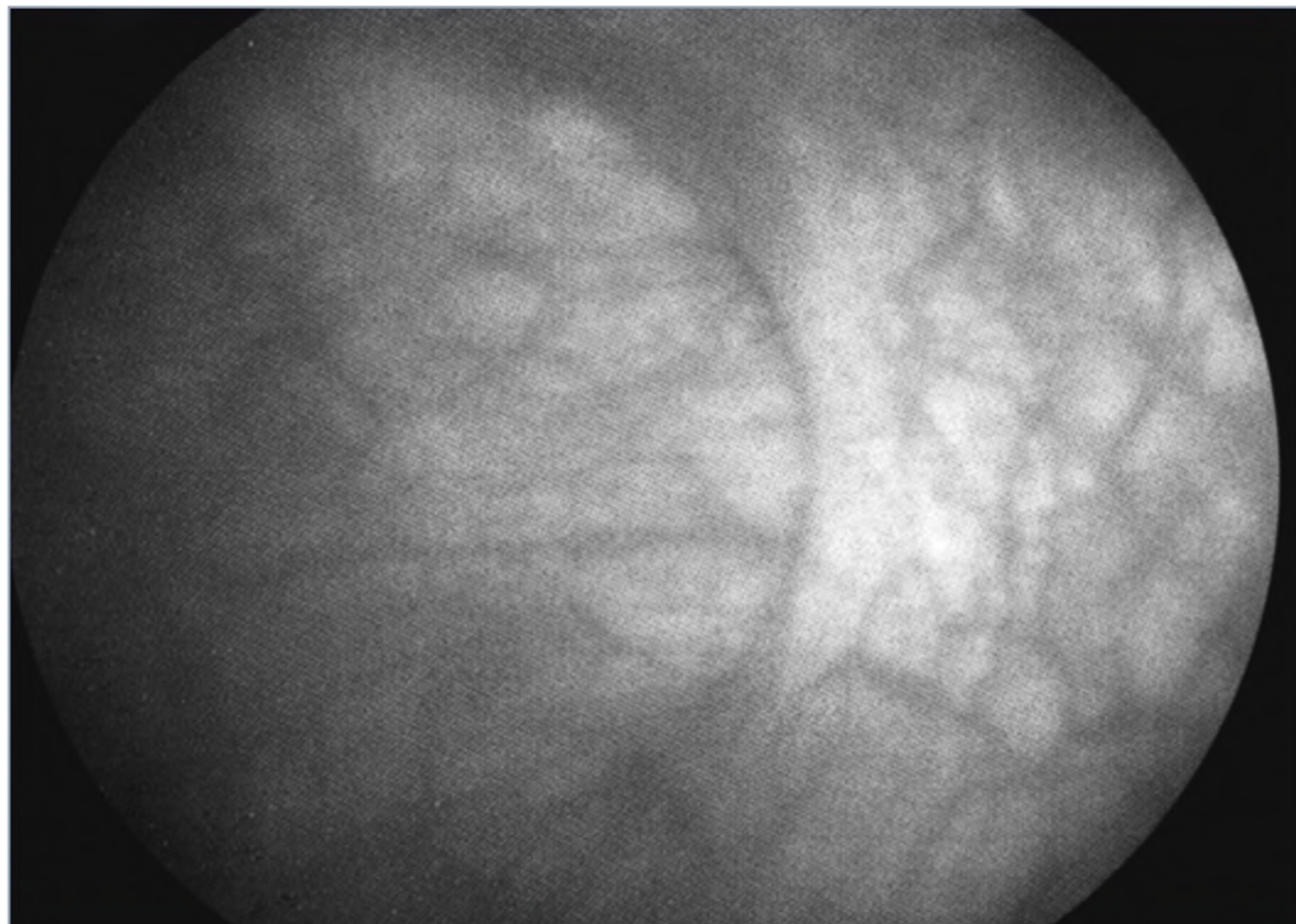
Foi visualizado um pequeno orifício abaixo do trígono. Esse exame permite observar a localização, o aspecto, o número e o tamanho dos orifícios fistulosos, a vizinhança em relação aos meatos ureterais e o aspecto do tecido e das bordas.

Os orifícios podem ser puntiformes ou amplos, simples (como um buraco) ou se apresentar como pregas com pertuitos que não permitem a visualização direta da cavidade vaginal. O número de orifícios também é importante, porque, às vezes, são próximos, separados por traves de tecidos imprestáveis à correção (englobados em um único orifício para fins de tratamento). Podem, contudo, ser distantes e exigir duas correções face à extensão grande de tecido viável e normal entre os dois orifícios fistulosos.

A localização muito próxima dos meatos ou mesmo do trajeto ureterovesical submucoso constitui um fator complicador da cirurgia. Frequentemente, isso pode resultar na necessidade da correção do orifício associada a uma reimplantação ureteral. Ainda sob o aspecto da localização, podem-se classificar as fístulas em altas e baixas, equivalentes a fístulas supratrigonais e infratrigonais, respectivamente, tomando como referência a linha imaginária entre os dois meatos ureterais que formam um triângulo com o colo vesical – trígono correspondente à parte fixa da bexiga.

Um dado importante que a cistoscopia cuidadosa também oferece é a avaliação da situação dos tecidos. Chama-se uma fístula de madura quando suas bordas estão epiteliizadas, arredondadas e sem qualquer resquício de inflamação e/ou tecido bolhoso (edema mucoso reacional, muitas vezes não apenas à lesão local, mas pela permanência de sonda vesical de demora, na esperança do fechamento espontâneo). Esse edema bolhoso pode se estender ao restante da mucosa, principalmente no caso da sondagem prolongada. Não é a situação ideal para indicar a cirurgia, pois se traduz por tecidos friáveis à manipulação, o que é altamente indesejável na correção cirúrgica.





**Figura 4** Cistoscopia. 9

A cistoscopia, portanto, é fundamental para a confirmação diagnóstica e o planejamento terapêutico.

## TRATAMENTO

O tratamento realizado foi a cirurgia vaginal (Figuras 5 e 6) com técnica de desdobramento dos planos e sutura específica deles.

## COMENTÁRIOS

### Tratamento cirúrgico de fístula vesicovaginal

#### *Momento ideal*

Tradicionalmente, considera-se que a intervenção cirúrgica deve ser realizada depois de 3 a 6 meses do trauma inicial, após a redução da resposta inflamatória/infecciosa e do edema dos tecidos.

Há estudos que mostram bons resultados quando são feitas intervenções mais precoces, o que vem se tornando uma tendência de caráter irreversível, face à verificação de que os tecidos apresentam uma estabilização muito mais rápida do que se imaginava, sobretudo se não houver abuso no uso de sonda vesical de demora (que muitos autores até contraindicam), vigoroso tratamento dos estados infecciosos, além, evidentemente, do grave estado psicológico dessas pacientes. A resolução rápida do problema em, no máximo, 4 semanas, em vez dos 3 a 6 meses, evita graves traumas psicológicos, como depressão, reclusão social, desajuste sexual grave, etc.

Todavia, a intervenção precoce deve ser limitada a casos selecionados a fim de evitar insucesso terapêutico. Pode ser realizada quando se observa, no acompanhamento por meio de exame físico e/ou cistoscopia, qualidade do tecido apropriada para a cirurgia.



### *Via de acesso*

As fístulas podem ser tratadas pelas vias vaginal e abdominal ou por meio da combinação de ambas. A escolha da via depende da preferência e da segurança do cirurgião para realizar o procedimento.

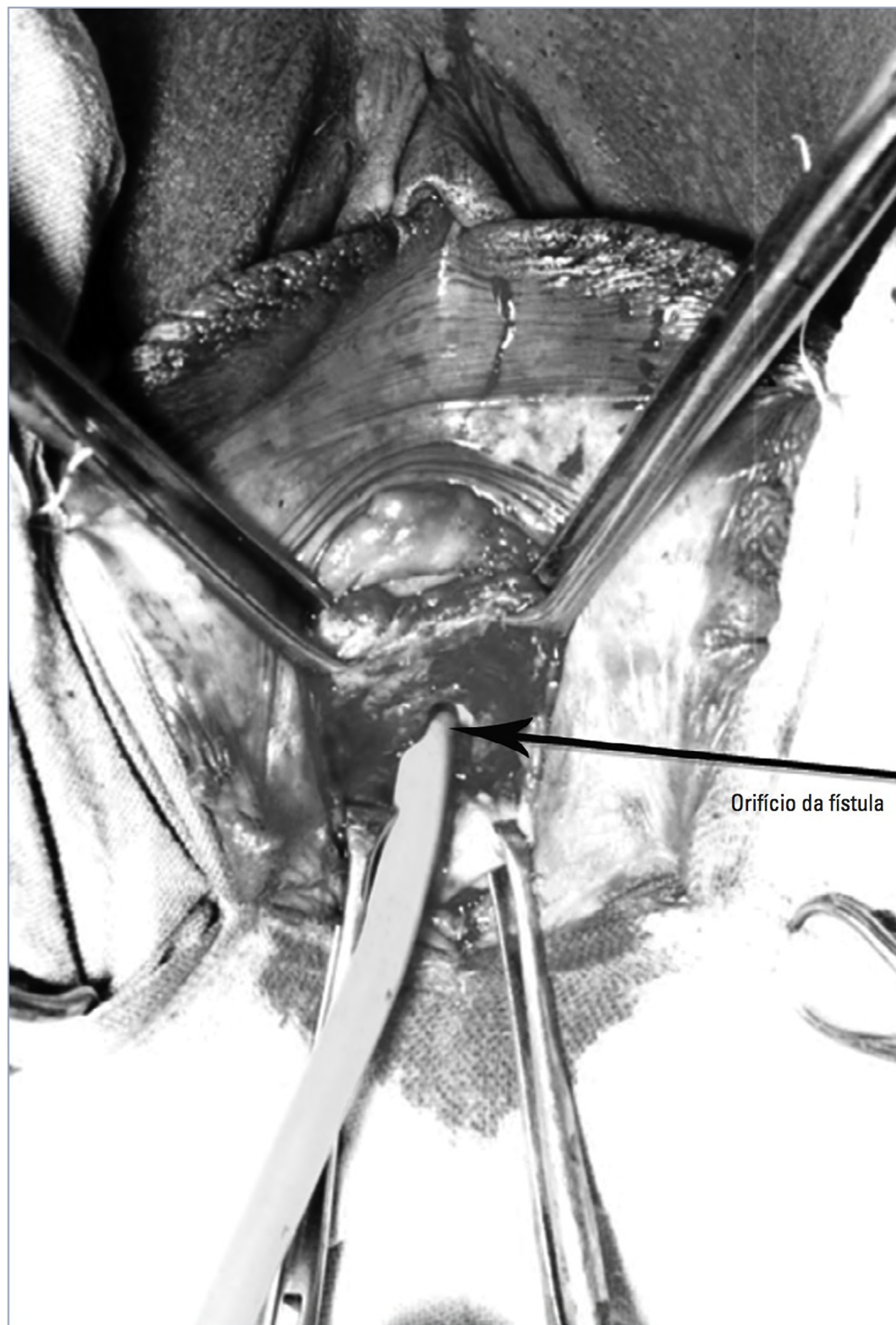
A via vaginal permite menos dissecação dos tecidos e está associada à menor taxa de dor e sintomas vesicais irritativos no pós-operatório (Figuras 5 e 6). Pode ser utilizada em fístulas baixas – infratrigonais, preferencialmente. A posição genupeitoral pode ser bastante atraente, por causa da facilidade de visualização e comodidade da equipe cirúrgica (Figura 7).

A via abdominal pode ser utilizada em fístulas altas (supratrigonais) e está bem indicada quando há estreitamento vaginal, proximidade da fístula com os meatos ureterais, procedimentos abdominais concomitantes e fístulas complexas. A fístula é considerada complexa quando for maior do que 4 cm, quando há comprometimento do mecanismo de continência (uretra está parcialmente destruída, capacidade vesical está reduzida ou ambas), quando está associada à lesão de trígono ou da junção uretrovesical ou quando há múltiplos orifícios.



**Figura 5** Cirurgia de correção da fístula por via vaginal. ☞





**Figura 6** Cirurgia de correção da fístula por via vaginal. ⑥

A via combinada pode ser utilizada no caso de fístulas complicadas e quando há dificuldade de identificar adequadamente o trajeto fistuloso.

### **Princípios gerais**

Deve ser realizada dissecação ampla da mucosa da fáscia vesicovaginal, individualizando-se os tecidos. O orifício fistuloso deve ficar livre de aderências e com as bordas móveis. O avivamento das bordas da fístula deve ser feito quando a fibrose é intensa, evitando-se a desvitalização dos tecidos.





**Figura 7** Posição genupeitoral. ☞

Devem-se dar pontos suficientes para aproximar as bordas e evitar a isquemia. São dados pontos contínuos na mucosa vesical de categute 4-0 simples, com agulha atraumática, de curvatura própria (urológica). A camada seromuscular é suturada com pontos separados de categute 2-0 cromado em 2 planos, quando possível, com agulha atraumática.

Na maioria das vezes, não são identificados três planos de sutura. A individualização das mucosas vesical e vaginal deve ser feita com muito cuidado.

Em casos especiais, podem ser interpostas estruturas entre esses planos ou mesmo após os dois planos. Geralmente, isso se aplica em fístulas actínicas (aumentar a vascularização local) e/ou fístulas muito grandes. Podem ser utilizados epíplon da grande curvatura do estômago, peritônio parietal, rodado da parede lateral vizinha da pelve e mesmo retalhos musculares do introito vaginal e do músculo gracilis.

O cateterismo pode ser vesical ou suprapúbico. A sonda de Foley para sondagem transuretral deve ser a de nº 16 ou 18. Cuidado especial deve ser observado na fixação da sonda na coxa para evitar tração, compressão, acotovelamento e torção. Como a hematúria é comum no pós-operatório, recomenda-se hidratação endovenosa com 3 a 4 L de soro fisiológico, por 24 horas. A sonda deve ser mantida por 10 dias.



O controle pós-operatório é fundamental e está baseado em uma equipe de enfermagem atenta a eventuais obstruções da sonda, evitando distensão vesical e vazamento ou mesmo esgarçamento das delicadas suturas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, Jenkins BJ, Thomas NW. Early repair of iatrogenic injury to the ureter and bladder after gynecological surgery. *J Urol* 1991; 146:761-5.
2. Miller EA, Webster GD. Current management of vesicovaginal fistulae. *Curr Opin Urol* 2001; 11:417-21.
3. O'Connor Jr VJ. Review of experience with vesicovaginal fistula repair. *J Urol* 1980; 123: 367-9.
4. Persky L, Herman G, Guerrier K. Non-delay in vesicovaginal fistula repair. *Urology* 1979; 13:273-5.
5. Ribeiro RM, Guidi HGC, Rossi P, Costa PTV, Coletti SH. Fístulas urogenitais. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Tratado de ginecologia*. São Paulo: Revinter, 2005.
6. Romics I, Kelemen Z, Fazakas Z. The diagnosis and management of vesicovaginal fistulae. *BJU Int* 2002; 89:764-6.
7. Wang Y, Hadley HR. Non-delayed transvaginal repair of high lying vesicovaginal fistula. *J Urol* 1990; 144:34-6.
8. Woo HH, Rosario DJ, Chapple CR. The treatment of vesicovaginal fistula. *Eur Urol* 1996; 29:1-9.

## Questões

**1. Qual é o diagnóstico provável deste caso?**

- a. Incontinência urinária de esforço.
- b. Incontinência urinária mista.
- c. Bexiga hiperativa.
- d. Infecção urinária.
- e. Fístula urogenital.

**2. Em relação ao quadro clínico da paciente, qual das alternativas abaixo sugere o diagnóstico de fístula urogenital?**

- a. Perda urinária intermitente evoluindo para praticamente contínua.
- b. Acentuação da perda urinária aos grandes esforços.
- c. Histerectomia abdominal recente.
- d. Dermatite amoniacal.
- e. Todas as alternativas estão corretas.

**3. Neste caso, quais exames podem auxiliar no diagnóstico mais provável?**

- I. Prova do azul de metileno.
- II. Uretrocistoscopia.
- III. Urografia excretora.
- IV. Histerossalpingografia.
- V. Tomografia computadorizada.

**Assinale a alternativa correta:**

- a. I e II.
- b. I, II, III.
- c. I, II, III, IV.
- d. I, II, III, IV, V.
- e. I, II, III, V.





# Ginecologia Endócrina

**COORDENAÇÃO**  
**ANGELA MAGGIO DA FONSECA**  
**VICENTE RENATO BAGNOLI**



## Amenorreia Primária | CASO 30

Angela Maggio da Fonseca  
Jucilene Sales da Paixão Silva  
Wilson Maça Yuki Arie  
José Maria Soares Júnior  
Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

C.M.A., 19 anos de idade, branca, solteira, costureira, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ausência de menstruação.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que nunca menstruou; não expõe outras queixas e relata desenvolvimento normal.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal e apresentou doenças próprias da infância.

**Antecedentes familiares** A mãe tem hipertensão arterial.

**Antecedentes menstruais** Nunca menstruou.

**Antecedentes ginecológicos** Telarca e pubarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Nega vida sexual.



EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, afebril, eupneica.
- Pele: Normal; acne ausente.
- PA: 110 × 60 mmHg.
- Peso: 41,65 kg.
- Altura: 1,57 m.
- IMC: 16,89 kg/m².
- CA: 70 cm.
- CQ: 90 cm.
- Relação CA/CQ: 0,77.
- Desenvolvimento dos caracteres sexuais normal para o sexo feminino.

Ginecológico

- Mamas: Simétricas, aréolas pigmentadas, sem abaulamentos ou retrações, parênquima normal. Expressão negativa e axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação superficial e profunda, sem abaulamentos ou retrações.
- OGE: Pilificação normal para o sexo e a idade; grandes e pequenos lábios normais.
- Trofismo normal.
- OGI: Identificado aproximadamente 1 cm de canal vaginal.
- Toque retal: Ausência de útero. Anexos não palpáveis.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais (Tabelas 1 a 3)

Tabela 1 Dosagem hormonal

Exame	10/3/2008	17/3/2008	24/3/2008	31/3/2008
FSH (mUI/mL)	5,7	12,3	1,5	1,9
LH (mUI/mL)	3,6	55,7	2,0	3,5
Estradiol (pg/mL)	50	299	285	50
Progesterona (ng/L)	< 0,3	1,0	21,5	2,7

**Tabela 2** Valores de referência das dosagens não hormonais (FSH, LH, estradiol e progesterona)

Valores de referência		
FSH (mUI/mL)	Fase folicular	2,5 a 10,2
	Meio ciclo	3,4 a 33,4
	Fase lútea	1,5 a 9,1
	Pós-menopausa	23 a 116,3
LH (mUI/mL)	Fase folicular	1,9 a 12,5
	Meio ciclo	8,7 a 76,3
	Fase lútea	0,5 a 16,9
	Pós-menopausa	15,9 a 54
Estradiol (pg/mL)	Fase folicular	26,6 a 161,3
	Meio ciclo	186,6 a 382,4
	Fase lútea	32,7 a 201
	Pós-menopausa	< 38,4
Progesterona (ng/mL)	Fase folicular	0,15 a 1,4
	Meio ciclo	4,44 a 28,03
	Fase lútea	3,34 a 25,56
	Pós-menopausa	0,0 a 0,73

**Tabela 3** Exames bioquímicos e hormonais do paciente

Exame	10/3/2008	Valores de referência
SDHEA (ng/mL)	1580	180 a 2700
Androstenediona (ng/mL)	3,7	0,3 a 2,70
Glicemia de jejum (mg/dL)	67	70 a 99
Prolactina (ng/dL)	15,3	4 a 25
Testosterona (ng/dL)	55	15 a 35
TSH (mcU/mL)	1,77	0,35 a 5,50
T3 (nd/dL)	116	70 a 220
T4 livre (ng/dL)	1,09	0,89 a 1,76

**De imagem**

*Ultrassonografia pélvica*

- Ausência de útero.
- OD: Topografia habitual; presença de cistos anecogênicos (cinco) que medem até 0,5 cm de diâmetro. Dimensões: 27 × 19 × 25 mm. Volume: 6,9 cm³.

- OE: Topografia habitual; presença de cistos anecogênicos (quatro) que medem até 0,5 cm de diâmetro. Dimensões:  $25 \times 16 \times 31$  mm. Volume:  $6,7 \text{ cm}^3$ .

#### *Ultrassonografia das vias urinárias*

- Ausência do rim direito, sem outras alterações.

#### **Cariótipo sanguíneo**

- Normal 46,XX. Cromatina sexual positiva.

As dosagens laboratoriais indicam funcionamento adequado dos ovários, inclusive com ovulação. A ultrassonografia evidencia a agenesia útero-vaginal.

### **HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

#### **Diagnóstico sindrômico**

- Amenorreia primária, com ausência de parte da vagina e ausência de útero.

#### **Diagnóstico etiológico**

- Malformação dos ductos de Müller.
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

### **DIAGNÓSTICO FINAL**

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

### **TRATAMENTO**

Exercícios de dilatação vaginal com moldes vaginais.

### **EVOLUÇÃO**

No primeiro retorno, após 6 meses, a vagina apresentava 4 cm de comprimento. A paciente foi orientada a prosseguir com os exercícios de dilatação vaginal com moldes maiores. Após 2 anos, refere que continuou com o tratamento e iniciou vida sexual há 6 meses da última consulta, sem dificuldades.



## COMENTÁRIOS

Considera-se amenorreia primária quando a menstruação não ocorre após os 18 anos de idade. Já a amenorreia secundária consiste na interrupção das menstruações por dois ou mais ciclos consecutivos.

Além dos diagnósticos etiológicos aventados neste caso, é preciso atestar a criptomenorreia ou falsa amenorreia, que ocorre nas seguintes situações: hímen imperfurado; septo vaginal transversal imperfurado; septo vaginal oblíquo imperfurado; agenesia parcial da vagina; agenesia total da vagina e agenesia cervical. Nesses casos, ocorre acúmulo de sangue na vagina (hematocolpo), no útero (hematométrio), nas tubas (hematosalpinge) e na cavidade abdominal (hematoperitônio). Neste diagnóstico, ocorre dor cíclica, o que não foi referida pela paciente.

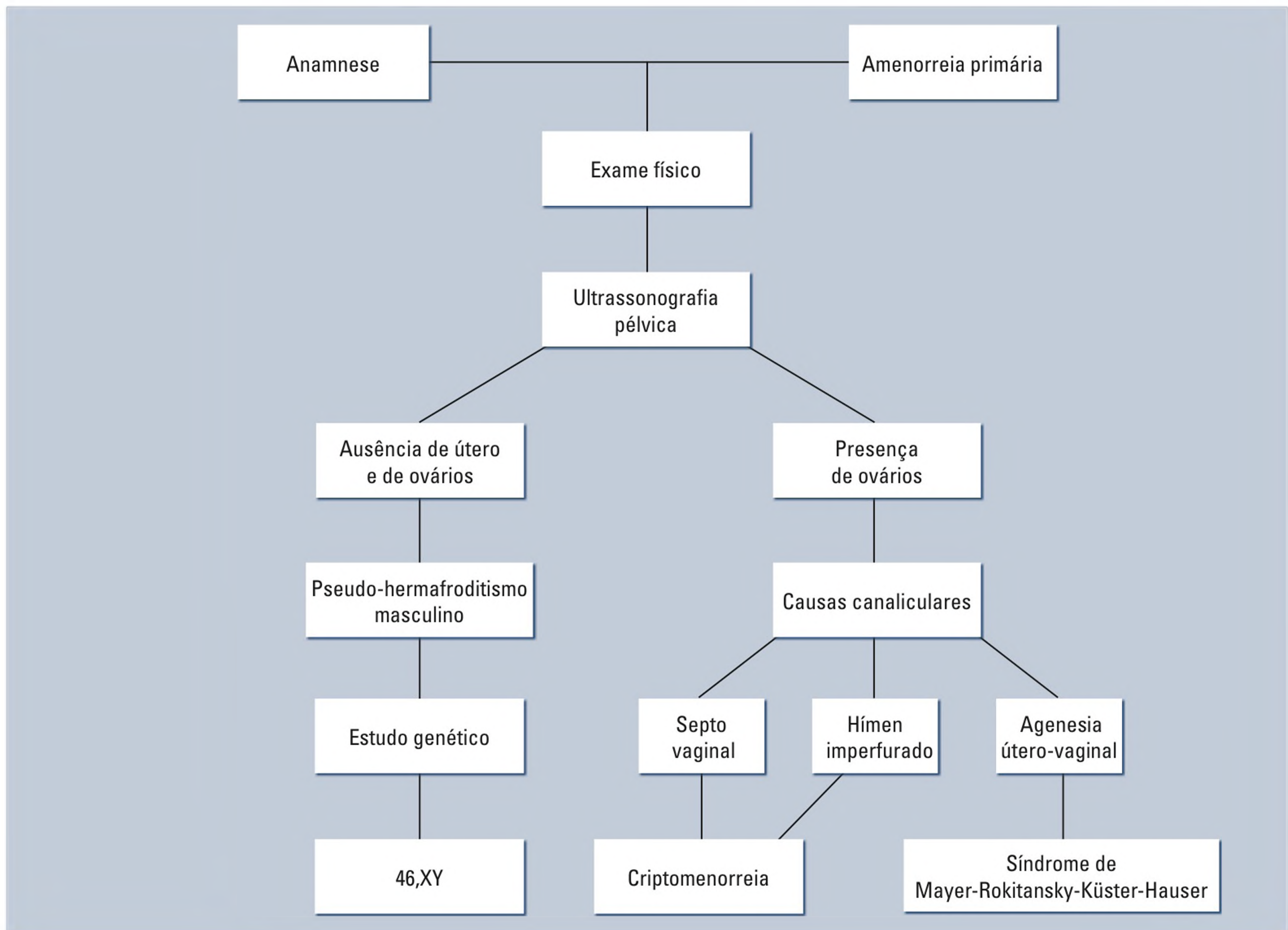
Na amenorreia primária, o roteiro diagnóstico deve ser conduzido de acordo com a ocorrência ou não de diferenciação dos caracteres sexuais secundários (Figuras 1 e 2).

A presença de caracteres sexuais secundários indica que houve maturação adequada do eixo gonadotrófico.

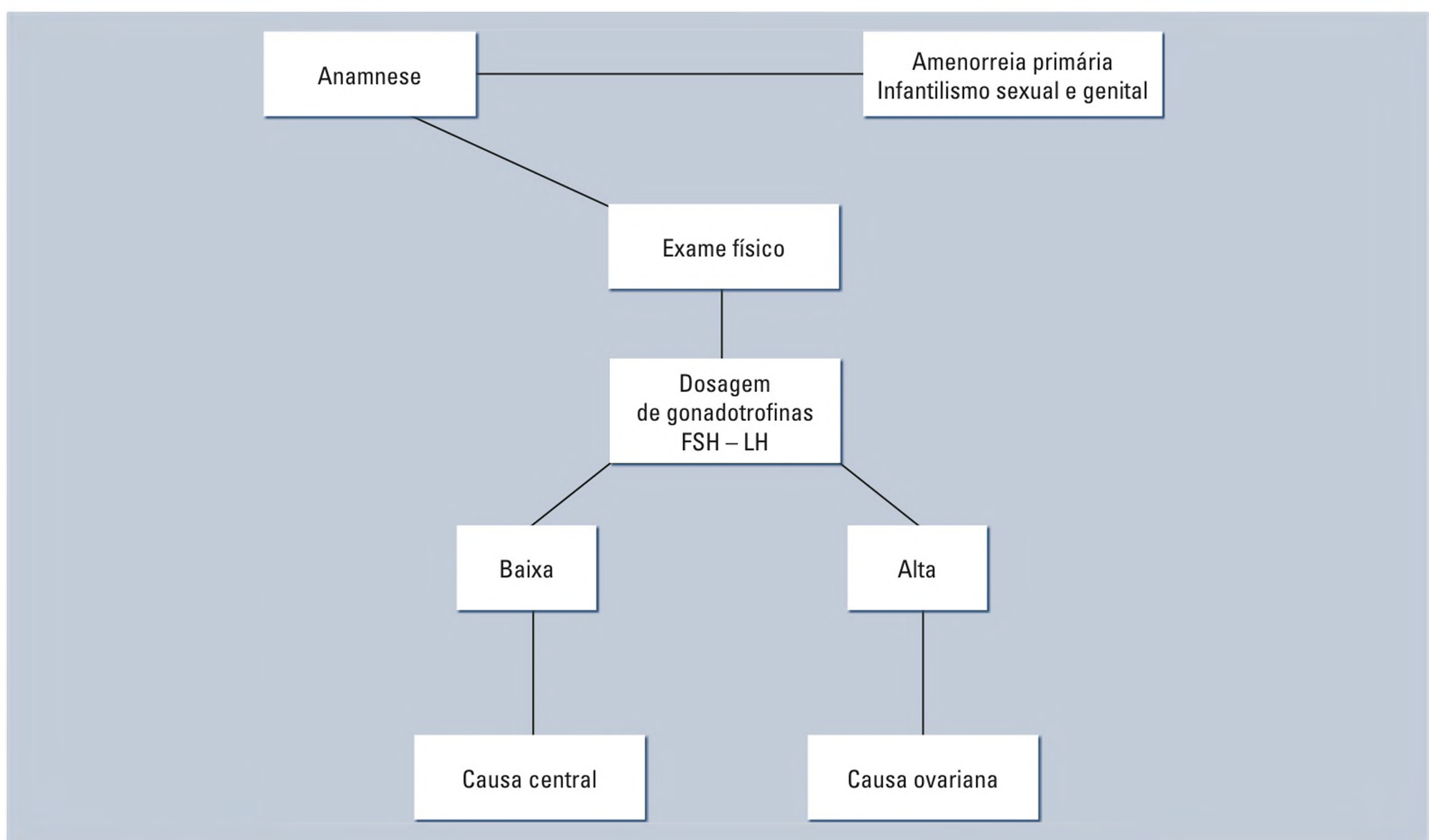
Na amenorreia primária com diferenciação dos caracteres sexuais, quando não se identifica o útero, existem duas possibilidades: malformação mülleriana, cujo grau acentuado é a agenesia do útero e da parte superior da vagina (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser), ou insensibilidade periférica completa aos androgênios (pseudo-hermafroditismo masculino).

Na síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, a ultrassonografia revela ovários normais e ausência de útero ou presença de útero rudimentar, cariótipo 46,XX e cromatina sexual positiva. A associação com anormalidades do trato urinário ocorre em 25% dos casos, sendo necessário investigá-la. Para tanto, utiliza-se a ultrassonografia das vias urinárias ou a urografia excretora. Realiza-se neovagina, pela técnica de Frank, por meio de dilatações (moldes vaginais), ou neovagina de forma cirúrgica, pela técnica de McIndoe.

A síndrome do testículo feminilizante ou insensibilidade androgênica completa (pseudo-hermafroditismo masculino) é transmitida por herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X. Nessa síndrome, a paciente apresenta genitália externa feminina, pouco ou nenhum pelo axilar e pubiano, vagina em fundo cego, útero e tubas ausentes. O cariótipo é 46,XY.



**Figura 1** Diagnóstico da amenorreia primária com diferenciação dos caracteres sexuais.



**Figura 2** Diagnóstico da amenorreia primária sem diferenciação dos caracteres sexuais.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie WMY, Junqueira PAA. Amenorreia. Rev Bras Méd 2004; 61(1/2):27-33.
2. Fonseca AM, Bagnoli VR. Amenorreia. In: Piato S (ed.). Tratado de ginecologia. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2002.
3. Fonseca AM, Bagnoli VR, Hayashida SAY, Pinotti JA. Amenorreia. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca, 2004.
4. Fonseca AM, Fassolas PMA, Bagnoli VR, Arie WMY, Assis JS. Amenorreia secundária. In: Lopes AC (ed.). Diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2007. p.383-92.
5. Heiman DL. Amenorrhea. Prim Care 2009; 36(1):1-17.
6. Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levegue J. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37(6):S39-46.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008; 90(5 Suppl):S219-25.
8. Suttan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. Gynecol Endocrinol 2009; 25(1):8-11.



## Questões

**1. Na síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, as malformações do corpo do útero decorrem de alterações no desenvolvimento do(s):**

- a. Ductos de Müller.
- b. Ductos de Wolff.
- c. Seio urogenital.
- d. Ductos de Wolff e seio urogenital.
- e. Tubérculo extragenital.

**2. Na amenorreia primária com diferenciação dos caracteres sexuais e ausência de útero e de ovários, o diagnóstico mais provável é:**

- a. Criptomenorreia.
- b. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- c. Pseudo-hermafroditismo masculino.
- d. Pseudo-hermafroditismo feminino.
- e. Hermafroditismo verdadeiro.

**3. Para a investigação diagnóstica da amenorreia primária, é importante considerar:**

- a. A diferenciação dos caracteres sexuais, a ultrassonografia pélvica e o cariótipo leucocitário.
- b. A diferenciação dos caracteres sexuais, a dosagem das gonadotrofinas hipofisárias e o perfil tireoidiano.
- c. O infantilismo sexual, as gonadotrofinas hipofisárias e o perfil androgênico.
- d. O infantilismo sexual, as gonadotrofinas hipofisárias, a avaliação funcional do sistema nervoso central e o perfil androgênico.
- e. As gonadotrofinas hipofisárias, a ultrassonografia pélvica, a dosagem de estradiol e a progesterona.

Persio Yvon Adri Cezarino

Vicente Renato Bagnoli

Marilene Alícia Souza

José Maria Soares Júnior

Angela Maggio da Fonseca

### IDENTIFICAÇÃO

S.P.C., 32 anos de idade, parda, dona de casa, católica, natural de Pernambuco, residente em Barueri, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ausência de menstruação há 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que parou de menstruar há 1 ano, época em que seu marido foi assassinado. Ao mesmo tempo, ficou muito desanimada, passou a dormir mal e a ter medo de pessoas que não fossem os seus familiares. Procurou o Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP apenas agora, pois não tinha vontade de sair de casa nem de tratar-se.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Há 3 meses, faz uso diário de medicamento caseiro para menstruar (um chá cujo nome desconhece), mas não obteve resultado até o momento.

**Antecedentes familiares** Mãe com histórico de câncer de útero.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 15 anos de idade, ciclos menstruais regulares com duração de 5 dias e intervalo de 30 dias.

**Antecedentes ginecológicos** A paciente nega corrimento.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 12 anos de idade. Amamentou os quatro filhos por cerca de 6 meses cada um. Sem queixas mamárias no momento.

**Antecedentes sexuais** Início de atividade sexual aos 18 anos de idade. A paciente relata que o marido atual foi o segundo parceiro dela desde os 20 anos de idade, quando se casou. Sem apresentar problemas no relacionamento, utilizou anticoncepcional entre as gestações e, após o último parto, há 3 anos, submeteu-se à laqueadura tubária.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações e quatro partos normais.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Estado geral regular, corada.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Peso: 58 kg.
- Altura: 1,60 m.
- IMC: 22,6 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pendentes, aréolas e papilas normopigmentadas; sem alteração à palpação.
- Abdome: Plano, simétrico, sem massas palpáveis.
- OGE: Pilificação e formações vestibulolabiais normais para o sexo e a idade. À manobra de Valsalva, procidência discreta da parede vaginal posterior.
- OGI: Vagina com trofismo preservado. Ao toque bimanual, palpa-se útero de forma e volume normais. Anexos não palpados.
- Especular: Paredes vaginais normais; colo epitelizado.

## COMENTÁRIOS I

Diante dos achados clínicos, concluiu-se que se tratava de uma provável amenorreia secundária. Como propedêutica complementar inicial, torna-se relevante a solicitação de FSH e LH, que permitirão caracterizar a amenorreia em hipogonadotrófica ou hipergonadotrófica. Assim, esses e outros exames foram solicitados a fim de elucidar a etiologia.



A paciente retornou após 2 meses e referiu ainda não ter menstruado, mas contou que se sentia mais calma.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os resultados dos exames solicitados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Dosagens hormonais

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	3	1,2 a 9
LH (mUI/mL)	2	11,3 a 39,8
PRL (ng/mL)	7,8	1,9 a 25
Estradiol (pg/mL)	80,2	22 a 215

De imagem

Ultrassonografia pélvica transvaginal

- Útero em AVF com superfície levemente irregular e de consistência heterogênea, com nódulos hipoecoicos de 1,8 e 1,1 cm corporais posteriores. Volume do útero: 174 cm³.
- Eco endometrial: 3,6 mm.
- Volume do ovário direito: 3,6 cm³.
- Volume do ovário esquerdo: 4,7 cm³.

As análises clínica e laboratoriais conduziram ao diagnóstico de amenorreia secundária central, também chamada de hipogonadotrófica, provavelmente decorrente de distúrbio emocional. Com esse diagnóstico e a constatação de níveis normais de estradiol, optou-se pelo teste do progestagênio (acetato de medroxiprogesterona, 5 mg/dia, por 10 dias) e agendou-se retorno em 60 dias.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sintromico

- Amenorreia secundária.

Diagnóstico etiológico

- Menopausa precoce (Falência Ovariana Precoce).
- Amenorreia central.

## EVOLUÇÃO

Ao retornar após 4 meses, a paciente referiu ter tomado o medicamento em março e abril, mas que, tendo menstruado, suspendeu a medicação. Contudo, menstruou sem o uso do remédio nos meses de junho e julho e afirma sentir-se bem e mais confiante. Os exames físico e ginecológico não mostraram alterações em relação ao exame inicial. Com esse resultado, a paciente foi informada sobre o problema e orientada a procurar novamente o serviço caso sofresse novo episódio de falha menstrual.

## COMENTÁRIOS II

A amenorreia secundária é caracterizada pela ausência de menstruação por três ciclos consecutivos, desde que a mulher já tenha menstruado; já a amenorreia primária consiste no quadro em que a menarca não ocorreu até os 18 anos de idade.

As causas mais frequentes de amenorreia secundária em mulheres na menacme, excluindo a gravidez, são: afecções ovarianas (40%), alterações hipotalâmicas (35%), patologias da hipófise (19%), afecções uterinas (5%) e outras, como doenças da tireoide (1%), existindo ainda a possibilidade de iatrogenia.

Como comentado, o raciocínio diagnóstico inicial das amenorreias deve ser conduzido por meio da dosagem das gonadotrofinas, pois, quando elevadas, apontam para causas ovarianas. Na sequência, deve-se realizar pesquisa por meio de ultrassonografia pélvica e, eventualmente, biópsia gonadal. Por outro lado, quando as gonadotrofinas estão nos limites inferiores, é importante pensar em causa central (eixo hipotálamo-hipofisário), sendo necessário solicitar a dosagem de prolactina e exames de imagem para investigar alterações anatômicas. Do mesmo modo, são muito úteis os testes funcionais, como o do clomifeno ou do GnRH, para confirmar se a disfunção é do hipotálamo ou da hipófise.

Sempre que possível, o tratamento da amenorreia secundária deve ser etiológico, isto é, corrigir a afecção de base para promover o retorno do ciclo menstrual e, havendo desejo, restabelecer a fertilidade. No caso em questão, tratava-se de um problema emocional, que foi facilmente sanado com o uso de progestagênios. Na maioria das vezes, porém, há a necessidade da colaboração de um especialista e também de medicamentos que aceleram o processo, como indução da ovulação com citrato de clomifeno. Deve-se ainda ressaltar que quando a amenorreia secundária é decorrente de lesão definitiva, em geral, a única terapêutica é a promoção de fluxos menstruais mediante ciclos artificiais com estrogênio e progestagênio de forma cíclica. Por outro lado, nos casos em que há hiperprolactinemia, é indicado o uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos.

Na amenorreia secundária de causa uterina, a causa mais frequente é a síndrome de Asherman (sinéquia uterina). Não há resposta ao estímulo com esteroides sexuais e o tratamento será inicialmente cirúrgico, por histeroscopia, com lise das aderências, colocação de DIU e hormonoterapia.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Ferti Steril* 2003; 80:976.
2. Fonseca AM, Bagnoli VR, Hayashida SAY, Pinotti JA. Amenorreia. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). *Ginecologia endócrina: manual de normas*. São Paulo: Roca, 2004. p.149-59.
3. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4434.
4. Schlaff WD, Hurst BS. Preoperative sonographic measurement of endometrial pattern predicts outcome of surgical repair in patients with severe Asherman syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63:410.
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Current. Evaluation of amenorrhea fertility and sterility 2004; 82(Suppl.1):33-9.
6. Tu FF, Beaumont JL. Profile of outpatient hysteroscopy in the United States from 1994 to 1996. *J Reprod Med* 2008; 53(12):935-40.



## Questões

**1. Quais os exames laboratoriais mais importantes para a classificação da amenorreia central e ovariana?**

- a. Testosterona, estradiol e LH.
- b. FSH, LH e estradiol.
- c. 17-alfa-hdroxiprogesterona, FSH e prolactina.
- d. Prolactina, estradiol e LH.
- e. Estradiol, TSH e progesterona.

**2. Conceitualmente, a amenorreia primária e secundária são, respectivamente:**

- a. Ausência de menarca após os 17 anos de idade e suspensão de menstruação por mais de 6 meses após já ter menstruado.
- b. Ausência de menarca após os 15 anos de idade e suspensão da menstruação por mais de 6 meses, após ciclos menstruais normais.
- c. Ausência de menarca após os 15 anos de idade e ausência de menstruação por 3 meses ou mais, após ciclos menstruais normais.
- d. Ausência de menarca aos 13 anos de idade e suspensão da menstruação por um ou dois ciclos em mulher que já menstruou previamente.
- e. Não há diferença entre as duas.

**3. O que é a síndrome de Asherman?**

- a. Sinéquia uterina.
- b. Síndrome de ovários policísticos.
- c. Deficiências de receptores endometriais ao estrogênio.
- d. Amenorreia hipotalâmica.
- e. Deficiência de cortisol sérico.

Vicente Renato Bagnoli

Persio Yvon Adri Cezarino

Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes

José Maria Soares Júnior

Angela Maggio da Fonseca

### IDENTIFICAÇÃO

A.V.N., 18 anos de idade, solteira, comerciária, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Nunca menstruou.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que nunca menstruou e que ainda não houve crescimento das mamas. Cerca de 1 ano antes da primeira consulta, foi atendida em outro serviço, no qual lhe prescreveram um remédio cujo nome desconhece e que tomou por 3 meses, mas sem obter resposta. Até a ocasião da primeira consulta, não fazia uso de medicamentos há aproximadamente 10 meses.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Pele seca e escassez de pelos pubianos e axilares.

**Antecedentes pessoais** Foi submetida à cirurgia de punho aos 15 anos de idade; teve hepatite na infância.

**Antecedentes familiares** Nega casos semelhantes na família. Mãe e avós entraram na menopausa em idade oportuna. As duas irmãs mais velhas apresentam menstruação normal e o irmão mais novo teve desenvolvimento normal.

**Antecedentes menstruais** Nunca menstruou.

**Antecedentes mamários** Não ocorreu telarca.

**Antecedentes sexuais** Ainda não iniciou atividade sexual.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral.
- PA: 12 × 7 mmHg.
- Peso: 60 kg.
- Altura: 1,69 m.
- Envergadura: 1,72 m.
- IMC: 21 kg/m².
- Diferenciação morfológica: Feminina com aspecto pré-puberal.
- Pele: NDN.
- Pelos: Estágio de Tanner-Marshall I.

**Ginecológico**

- Mamas: Aréolas e papilas pequenas e hipopigmentadas, sem sinais de desenvolvimento das glândulas mamárias.
- Abdome: Sem alterações. Regiões inguinais sem massas papáveis.
- OGE: Grandes e pequenos lábios com aspecto feminino, hipodesenvolvidos. Clitóris de aspecto normal, hipoplásico. Hímen íntegro. Mensuração da vagina (histerômetro): 8,5 cm.
- Toque retal: Não realizado.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais (Tabela 1)**

**Tabela 1** Dosagens hormonais

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	56,7	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	20,2	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	< 13,0	22 a 215
Prolactina (ng/mL)	5,1	2,0 a 15,0
Testosterona (ng/dL)	8,9	14,0 a 98,0
Androstenediona (ng/mL)	0,9	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	729,0	620 a 6.150
TSH (uU/mL)	1,77	0,4 a 4,5
T4 livre (ng/dL)	0,90	0,7 a 1,5



**De Imagem***Ultrassonografia pélvica (via abdominal)*

- Bexiga distendida, com características normais.
- Útero em AVF, medindo  $4,1 \times 4,8 \times 1,5$  cm, com volume de  $12,2 \text{ cm}^3$ .
- Ovários não visualizados.

*Radiografia de mãos e punhos*

Idade óssea de 10 anos.

**Cariótipo sanguíneo**

- 46,XY.
- Não foram detectadas aberrações cromossômicas.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico sintomático**

- Amenorreia primária.
- Infantilismo sexual.

**Diagnóstico etiológico**

- Amenorreia primária hipogonadotrófica (central: Disfunção hipotálamo-hipófise ou lesão central).
- Amenorreia primária hipergonadotrófica (ovariana: Disgenesia gonadal pura 46,XY; síndrome dos ovários resistentes).

**TRATAMENTO**

Foi indicado o tratamento hormonal com valerato de estradiol (2 mg/dia, 21 dias/mês), associado a levonorgestrel (0,25 mg/dia nos últimos 10 dias), por tempo indeterminado.

De maneira complementar, procurou-se também garantir à paciente a orientação e o esclarecimento de dúvidas quanto à evolução do quadro, bem como oferecer-lhe orientações sobre a manutenção do tratamento a longo prazo e o acompanhamento periódico, destacando a importância da monitoração adequada das gônadas e da massa óssea, entre outros parâmetros.

**EVOLUÇÃO**

O primeiro retorno ocorreu após 8 meses, ocasião em que a paciente relatou ter menstruado nos 2 meses anteriores e que as mamas e os pelos pubianos estavam se desenvolvendo. A autoestima da paciente estava melhor e ela sentia-se mais à vontade para conviver socialmente.

Nessa consulta, o exame físico mostrou mamas M II e pelos pubianos P III do estágio de Tanner-Marshall, além de aumento da gordura corporal, características que conferiam aspecto puberal mais próximo ao padrão adulto. Os órgãos genitais externos estavam mais desenvolvidos e o hímen conservava-se íntegro. Na ultrassonografia pélvica, o útero apresentou-se com volume de 25 cm<sup>3</sup> e os ovários não foram visualizados.

A paciente compareceu ao último retorno quase 2 anos após a primeira consulta, já com 20 anos de idade, referindo estar bem, mantendo o mesmo tratamento hormonal e apresentando ciclos menstruais regulares. Contou também que estava muito satisfeita com o desenvolvimento das mamas e dos pelos e que estava namorando, mas ainda não havia iniciado atividade sexual. O exame físico mostrou caracteres sexuais secundários com padrão feminino adulto, mamas Tanner IV, pelos Tanner V, órgãos genitais externos femininos normais e hímen íntegro; o toque retal não foi realizado. A ultrassonografia pélvica revelou útero com 32 cm<sup>3</sup> e endométrio de 6 mm; os ovários não foram visualizados. A radiografia de mãos e punhos revelou idade óssea de 17 anos.

## COMENTÁRIOS

Este caso é bastante ilustrativo de amenorreia primária, pois possibilita a abordagem sindrômica e etiológica desse distúrbio de forma bastante simples. Assim, diante de casos de amenorreia primária, é fundamental avaliar se essa condição apresenta-se associada a infantilismo sexual ou se a diferenciação dos caracteres sexuais está normal, pois a elaboração do raciocínio, a partir dessa consideração, passa a seguir duas linhas. Quando a diferenciação dos caracteres sexuais é normal, presume-se a existência de gônada produtora de esteroides sexuais, e todos os recursos tomam direções específicas, como no pseudo-hermafroditismo masculino ou em anomalias da diferenciação dos ductos de Müller.

O caso em questão levou à conclusão diagnóstica de amenorreia primária com infantilismo sexual em virtude da falta de secreção de esteroides sexuais, que, por sua vez, ocorreu em função de alterações precoces na diferenciação gonadal, como as disgenesias gonádicas, que determinam gônadas em fitas constituídas apenas de estroma gonadal, sem elementos germinativos. Este caso, devido à constituição cromossômica, caracteriza a síndrome de Swyer. Nessa condição, são fundamentais os exames de gonadotrofinas hipofisárias, que, se constituíssem o problema central, estariam baixas e indicariam hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas alterações ovarianas, o hipogonadismo é hipogonadotrófico e pode ser causado por disgenesia gonadal ou ovários resistentes às gonadotrofinas, condição também conhecida como síndrome de Savage.

O estudo do cariótipo sanguíneo é um exame relevante nas disgenesias gonadais, que orienta para as variantes clínicas: síndrome de Turner clássica (45,X), quando a estatura é baixa e existem malformações somáticas; variantes da síndrome de Turner (45,X/ 46,XX ou 45,X/46,XY), quando a baixa estatura e as malformações são menos evidentes; e as formas puras (46,XX ou 46,XY), em que as pacientes apresentam estatura normal e ausência de malformações.



Lee et al. (2006) sugerem uma nova nomenclatura para os estados intersexuais, que, conforme a proposta, deveriam ser chamados de desordens da diferenciação sexual (DDS). Contudo, ao analisar essa nova nomenclatura, observa-se que ela não parece ser muito apropriada, sendo um de seus aspectos falhos o fato de dividir de forma pouco clara as disgenesias gonadais, dificultando a sua compreensão. Por esse motivo, acredita-se que outras classificações clínicas sejam mais práticas e aplicáveis, como a do Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O tratamento já está bem estabelecido; há um consenso de que seja composto de terapia de apoio (com esclarecimentos dirigidos à paciente e aos seus familiares) e de tratamento hormonal rotineiro, realizado com ciclos de estrogênio (21 dias) e progestagênio (10 dias), com pausa de 7 dias, por tempo indeterminado.

A gonadectomia profilática ainda é controversa, pois, até alguns anos atrás, esse procedimento era indicação obrigatória em todos os casos com cromossomo Y ou com fragmentos no cariótipo e continua sendo a conduta mais adotada. Há alguns trabalhos que a sugerem também na ausência do Y, mas está cada vez mais em desuso. A manutenção do útero é obrigatória, pois, apesar da ausência de potencial reprodutor dessas gônadas, o êxito em fertilização assistida com óvulos de doadoras é cada vez mais comum, o que por sua vez tem proporcionado esperança de reprodução para essas pacientes.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bagnoli VR. Contribuição ao estudo do potencial oncogênico da gônada disgenética. Disgenesia gonadal. São Paulo (Tese de Livre-docência). Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo.
2. Bagnoli VR, Fonseca AM, Bagnoli F, Gomes CM, Paixão JS. Hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo feminino e masculino. In: Piato S (ed.). Ginecologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2008. p. 37-48.
3. Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA. Malformações genitais congênitas. São Paulo: Roca, 1993.
4. Bagnoli VR, Fonseca AM, Junqueira PAA, Hayashida SAY, Massabki JO. Pseudo-hermafroditismo masculino. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca, 2004. p.353-69.
5. Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. Clin Genet 2002; 61(1):35-9.
6. Fonseca AM, Bagnoli F, Gomes CM, Bagnoli VR, Arie WMY. Disgenesia gonadal. In: Piato S (ed.). Ginecologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2008. p.55-64.
7. Gourlay WA, Johnson HW, Pontzar JT, McGillivray B, Crawford R, Nielsen WR. Gonadal tumors in disorders of sexual differentiation. Urology 1994; 43(4):537-40.
8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics 2006; 118(2):488-500.



9. Letterie GS, Page DC. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis in a 46,XX female with no evidence of Y chromosomal DNA. *Gynecol Oncol* 1995; 57:423-4.
10. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG et al. The VCUAM (vagina cervix uterus adnex-associated malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertility and Sterility* 2005; 84(5):1493-7.
11. Peterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol* 2002; 56(3):359-75.

## Questões

### 1. A disgenesia gonadal tem como principais características clínicas:

- a. Amenorreia secundária, infantilismo sexual e genital e ovário hipoplásico.
- b. Amenorreia primária, diferenciação genital ambígua e testículo hipoplásico.
- c. Amenorreia primária, infantilismo sexual e genital e gônadas indiferenciadas.
- d. Amenorreia secundária, diferenciação sexual e genital e gônadas indiferenciadas.
- e. Amenorreia secundária e gônadas normais e funcionantes.

### 2. A amenorreia primária associada a infantilismo sexual tem como exames iniciais mais importantes:

- a. Dosagem de estradiol e progesterona.
- b. Dosagem de FSH e LH.
- c. Ultrassonografia pélvica e prolactina.
- d. Estradiol e prolactina.
- e. Dosagem do hormônio antimülleriano.

### 3. O tratamento hormonal de pacientes com disgenesia gonadal é feito com ciclos artificiais de estrogênio e progestagênio. Esse procedimento visa a:

- a. Desenvolver as mamas, induzir a ovulação e melhorar a estatura.
- b. Desenvolver os caracteres sexuais, melhorar a estatura e reduzir o risco cardiovascular.
- c. Desenvolver os caracteres sexuais e os órgãos genitais e melhorar a estatura.
- d. Desenvolver os caracteres sexuais e os órgãos genitais, aumentar massa óssea e propiciar melhor atividade sexual.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

## Síndrome de Turner | CASO 33

Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes

Wilson Maça Yuki Arie

Angela Maggio da Fonseca

Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

N.F.S.S., 20 anos de idade, branca, solteira, procedente de São Sebastião.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Nunca menstruou espontaneamente.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente nunca menstruou sem o uso de hormônios. Refere desenvolvimento das mamas aos 13 anos de idade, após ter iniciado o uso de hormônio do crescimento prescrito em outro serviço em razão da baixa estatura. Manteve esse tratamento por 5 anos. Aos 18 anos de idade, procurou um serviço de ginecologia onde lhe foi prescrito tratamento hormonal, passando a menstruar regularmente com o uso dessa medicação. Refere ainda aumento da pilificação, principalmente nos lábios e nas coxas.

**Antecedentes pessoais** Displasia de quadril.

**Antecedentes familiares** Nega casos semelhantes e doenças de relevância.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 13 anos de idade e maior desenvolvimento após o início com tratamento hormonal.

**Antecedentes pilossebáceos** Crescimento de pelos após os 16 anos de idade, com acen-tuação aos 18 anos de idade nos lábios e na raiz das coxas.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 80 mmHg.
- Peso: 61,8 kg.
- Altura: 1,45 m.
- IMC: 29,39 kg/m<sup>2</sup>.
- Cabeça, pescoço e tórax: Implantação baixa dos cabelos na nuca e em tridente; tórax em escudo.
- Abdome: À inspeção plano e simétrico, normal à palpação.
- *Acanthosis nigricans* em região cervical.
- Índice de Ferriman-Gallwey: 12, sendo: mento 0, buço 0, lábio superior 3, tórax 4, coxas 2 (hirsutismo leve).

### Ginecológico

- Mamas: M 5 (do estágio Tanner-Marshall), aréolas normopigmentadas, hipertelorismo; ausência de nódulos palpáveis, ausência de secreção papilar.
- OGE: Clitóris medindo 37 mm, formações labiais normais, hímen íntegro, introito vaginal e vestibulo sem alterações.
- OGI: Vaginometria realizada com histerômetro mostrou 6 cm de profundidade; to-que retal não realizado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

Diante das características clínicas, foram solicitados os seguintes exames laboratoriais:

- LH/FSH, estradiol;
- Perfil androgênico (hiperandrogenismo clínico);
- Perfil lipídico;
- Glicemia de jejum e insulina (presença de *Acanthosis nigricans*);
- Ultrassonografia pélvica transabdominal.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia primária.
- Infantilismo sexual e genital.
- Baixa estatura.



Diagnóstico etiológico

- Síndrome de Turner (ST).
- Hipopituitarismo.

DIAGNÓSTICO

Diante desses resultados, concluiu-se pelo diagnóstico de ST e hiperandrogenismo suprarrenal leve por distúrbio enzimático.

VISITAS

Primeiro retorno

Após 4 meses, a paciente retornou para uma nova consulta. Na ocasião, não apresentou queixas diferentes das referidas na primeira consulta. Ela trouxe consigo os exames laboratoriais (Tabela 1).

Tabela 1 Exames laboratoriais

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	70,2	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	31,6	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	13	22 a 215
Prolactina (ng/mL)	18,3	2,0 a 15,0
Testosterona total (ng/dL)	61,7	14,0 a 98,0
Testosterona livre (pg/mL)	17,5	1,85 a 16,8
Androstenediona (ng/mL)	3,0	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	3.000	980 a 1.400
T4 Livre (ng/dL)	1,2	0,7 a 1,5
TSH (uU/mL)	2,9	0,45 a 4,5
Colesterol total (CT) (mg/dL)	209,0	< 200
LDL colesterol (mg/dL)	100,0	< 100
HDL colesterol (mg/dL)	87,0	> 40
VLDL colesterol (mg/dL)	22,0	< 30
Glicemia de jejum (mg/dL)	102,0	< 99
Insulina (uU/mL)	32,0	< até 25

A correlação das manifestações clínicas e dos exames complementares conduziu ao diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico e eventual hiperandrogenismo com síndrome metabólica. Para pesquisar o fator etiológico, foram solicitados cariótipo san-

guíneo, curva glicêmica (Tabela 2) e teste da cortrosina (Tabela 3) a fim de se avaliar a suprarrenal pelo nível elevado de SDHEA, além de ultrassonografia pélvica, solicitada na consulta anterior, mas até então não realizada.

Tabela 2 Curva glicêmico-insulinêmica

Tempos	0'	30'	60'	90'	120'
Glicose (mg/dL)	88	126	111	88	100
Insulina (uU/mL)	14,1	104,5	106,3	48,1	94,1

Tabela 3 Teste de cortrosina

Tempos	- 60'	0'	60'
Cortisol sérico (mcg/dL)	13,8	9,9	26,6
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	1,4	1,4	3
DHEA (ng/mL)	7,6	4,3	17

Segundo retorno

Após 11 meses da data do primeiro retorno, a paciente regressou e referiu menstruação espontânea no mês de agosto do mesmo ano (7 meses após o primeiro retorno), com duração de 30 dias, em pequena quantidade e com coloração vermelha escura. Negou o uso de medicamentos nesse período.

EXAMES COMPLEMENTARES

- Cariótipo: Foram analisadas quinze células com resultado 45,X.
- Testosterona total: 93 ng/dL (até 98 ng/dL).
- Testosterona livre: 68 pmol/L (25 a 45 pmol/L).
- SHBG: 27 mmol/L (32 a 130 mmol/L).
- Ultrassonografia pélvica via abdominal: Útero com volume de 22 cm<sup>3</sup>, endométrio de 3 mm; em regiões anexiais, não foi visualizada imagem de ovários, sendo o aspecto compatível com gônadas e fita.

CONDUTA

A conduta consistiu em manter o tratamento hormonal e a paciente foi orientada a retornar em momento oportuno, com a possibilidade de acrescentar antiandrogênios, caso houvesse piora do hirsutismo.

COMENTÁRIOS I

A ST foi inicialmente descrita na década de 1930, por Henry H. Turner, que relatou a presença da tríade infantilismo sexual-cúbito valgo-pescoço alado em sete meninas de baixa estatura. Desde então, várias outras características da síndrome já foram descritas, inclusive o perfil hormonal (hipogonadismo hipergonadotrófico) e o citogenético – monosso-



mia do cromossomo X, um segundo cromossomo X anormal ou um rearranjo de X e Y, em todas ou algumas células.

Estima-se que a ST, descrita em 1930, ou as suas variantes estejam presentes em cerca de 1% dos conceitos, mas em apenas 1 em cada 2.000 a 2.500 nativos, o que a torna uma anormalidade genética das mais frequentes, ligada à monossomia do X. Muitas dessas pacientes apresentam graus variados, o que pode influenciar no fenótipo da paciente.

O diagnóstico inicial da doença é conferido pela observação dos caracteres clínicos da paciente e, posteriormente, confirmado com a análise genética. O fenótipo é variável de acordo com a faixa etária; no recém-nascido (RN), chama a atenção o baixo peso e as malformações somáticas, como excesso de pele cervical e linfedema de extremidades; na puberdade, o infantilismo sexual, a baixa estatura e as malformações que se acentuam.

Ao nascimento, os caracteres diagnósticos são excesso de pele no pescoço e linfedema no dorso das mãos e dos pés ao passo que, na infância, a queixa é a baixa estatura. O restante das pacientes recebe o diagnóstico na adolescência, durante a investigação do atraso puberal. Além da baixa estatura e do infantilismo sexual, as pacientes com ST apresentam caracteres dismórficos típicos e são mais frequentemente afetadas por outros problemas, como doenças cardiovasculares e geniturinárias.

Muitas meninas com ST apresentam um número elevado de manchas escuras na pele, frequentemente na face.

### **Cariótipo**

O diagnóstico da ST é realizado pela observação do cariótipo (usualmente é retirado sangue periférico). Quanto maior for a contagem de células, maior será a probabilidade de identificar mosaicos. Se houver suspeita clínica e cariótipo 46,XX em sangue periférico, deve-se considerar o estudo de outros tecidos, visando à identificação de mosaicismo. Para confirmar o resultado do diagnóstico, é necessária uma comprovação citogenética.

Nessa condição, os níveis de estrogênio estão bem diminuídos, sendo as suprarrenais a única fonte desses hormônios, que, de fato, são convertidos no nível dos tecidos pela aromatase. Por outro lado, o FSH apresenta-se alto em virtude do *feedback* não correspondente dos ovários.

Deve-se ainda solicitar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para afastar a influência da enzima alfa-hidroxilase, cuja deficiência é mais comumente encontrada na deficiência enzimática da suprarrenal.

### **Critérios diagnósticos**

Geneticamente, a ST caracteriza-se pela perda parcial ou total de um dos cromossomos X, assim como por suas variantes por mosaicos 45,X/46,XX ou 45,X/46,XY. Do ponto de vista laboratorial, é identificada por hipogonadismo hipergonadotrófico.

O diagnóstico da ST, quando o quadro clínico for sugestivo, é feito pela avaliação dos níveis das gonadotrofinas, a fim de separá-las em hipogonadotróficas ou hipergo-



nadotróficas, e pelo estudo cromossômico, sendo que um terço dessas doenças é diagnosticado no período neonatal; um terço, na infância; e o restante, na adolescência.

## TRATAMENTO

O tratamento de portadoras da ST tem vários objetivos, como prover terapia de apoio para ajudá-las a superar suas dificuldades, melhorar a estatura e promover a diferenciação dos caracteres sexuais femininos e o desenvolvimento dos órgãos genitais. Essa diferenciação sexual é obtida por meio do tratamento hormonal cíclico com estrogênios conjugados (0,625 mg/dia, uso contínuo) ou valerato de estradiol (1 mg/dia, uso contínuo) e progestagênios (acetato de medroxiprogesterona – 5 mg/dia, durante 12 dias/mês – ou outro progestagênio disponível). Com esse procedimento, é possível conferir a essas meninas um aspecto de mulher adulta, em condições de relacionamentos socioafetivos, inclusive com vida sexual satisfatória. Além disso, nos últimos anos, com os avanços na área de fertilização assistida, incluindo a doação de óvulos, essas pacientes são capazes de levar a termo uma gestação obtida por meio dessa técnica.

Outro intuito do tratamento é melhorar a estatura final. Para atingi-lo, vários esquemas terapêuticos são utilizados, como o uso de hormônio do crescimento isolado ou associado a esteroides sexuais ou à oxandrolona. Essa última combinação é um dos recursos que parecem apresentar melhores resultados; contudo, seu uso é questionável quando se considera a relação custo-benefício.

Inicialmente, utilizam-se medidas precoces para estimular o crescimento, como a combinação do GH com a oxandrolona. Posteriormente, deve-se decidir qual o momento mais apropriado para promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e da menarca.

### Tratamento com estrogênios

O córtex das suprarrenais é a única fonte de estrogênios das pacientes com ST, portanto, a administração do hormônio é necessária para que se desenvolvam os caracteres sexuais e também para que a primeira menstruação seja induzida. Além disso, o tratamento estrogênico evita que a pele dessas pacientes atinja precocemente um aspecto senil, em razão da falta de adiposidade subcutânea. Em pacientes com a síndrome, mesmo em pacientes não tratadas, não é comum a ocorrência de osteoporose, apesar dos níveis de estrogênios baixíssimos.

## EVOLUÇÃO

A estatura reduzida frequentemente representa o maior obstáculo para uma paciente com ST. Ao nascer, essas meninas, em geral, têm menor altura e pesam menos que as outras. Durante os primeiros anos de vida, elas crescem quase tão rapidamente quanto as outras meninas; porém, com o tempo, a diferença na altura torna-se mais aparente. A diferença é particularmente notável quando as outras meninas entram na puberdade e

apresentam rápidos aumentos de estatura, o que não ocorre com as meninas com ST. Geralmente, as mulheres com ST que não receberam tratamento são, em média, 20 cm mais baixas que as outras mulheres.

A paciente do caso clínico apresentado foi tratada com hormônio de crescimento, e os resultados sugerem que a estatura final possa ser aumentada de 5 a 10 cm.

### **Desenvolvimento puberal e menstruação**

Na maioria das meninas com ST, os ovários não se desenvolvem como deveriam. Antes do nascimento, possuem um número normal de folículos ovulares. Entretanto, esses folículos desaparecem e, ao nascimento, geralmente estão ausentes nas meninas com ST. O ritmo de desaparecimento varia e até 20% das meninas com ST ainda possuem óvulos no início da puberdade. Quando ocorre ausência dos folículos ovulares, também há ausência dos hormônios sexuais femininos, importantes para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, como pelos pubianos, que, na paciente deste caso clínico, só apareceram aos 18 anos de idade. Consequentemente, muitas meninas com ST podem ter desenvolvimento incompleto das características sexuais secundárias. A maioria não menstrua; raros são os casos de pacientes que têm filhos.

O exame da genitália inclui avaliação do desenvolvimento dos lábios genitais, do clitóris e do óstio vaginal, com especial atenção quanto à presença de hímen imperfurado e agenesia vaginal. Se possível, deve-se realizar o toque retal para verificar a existência e o tamanho do útero. O exame neurológico também é pertinente, incluindo a avaliação do olfato.

### **COMENTÁRIOS II**

A ST ocorre em aproximadamente 1 em cada 2.130 nativos do sexo feminino e se deve à presença de um cromossomo X e à perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual. Seus sinais clínicos mais importantes são a baixa estatura (a altura final é, em média, entre 1,42 e 1,468 cm, podendo variar de acordo com a altura dos pais) e a disgenesia gonadal, que levam à amenorreia primária, ao atraso no desenvolvimento puberal e à esterilidade. Além dessas, podem ser observadas algumas anomalias congênitas e adquiridas, como problemas cardiovasculares e renais, deficiência auditiva, hipertensão, doenças tireoidianas, osteoporose, obesidade, entre outros. Nota-se, ainda, uma grande variabilidade de sinais dismórficos, como pescoço curto e/ou alado, tórax largo e em escudo, *cubitus valgus*, baixa implantação dos cabelos na nuca, orelhas proeminentes e de implantação baixa, entre outros.

Trata-se de uma condição de causa desconhecida e que afeta apenas o sexo feminino. A idade dos pais de meninas com ST não parece ser um dado relevante e não foram identificados fatores hereditários. Aparentemente, não há providências que possam ser tomadas pelos pais para evitar que suas filhas desenvolvam essa síndrome.



O diagnóstico pode ser feito em qualquer idade; cerca de 30% das crianças são diagnosticadas ao nascer e outras 25,5%, durante o período médio da infância. Para muitas meninas portadoras de ST, entretanto, o diagnóstico ocorre somente na adolescência.

As portadoras do genótipo descrito apresentam o fenótipo clássico da síndrome, mas sabe-se que somente 55% delas têm o genótipo clássico, enquanto os demais casos expressam-se por mosaicismos e outras aberrações estruturais do cromossomo X. Como exemplo: isocromossomo do X (que é a cisão transversal do centríolo, separando o braço q do p).

Para o entendimento dos mecanismos da patogenia de Turner, é necessária uma explicação dos fatores dos genes “anti-turner”, presentes no segundo cromossomo X ou no cromossomo Y normal e que estes genes atuariam em doses duplas, sendo integrantes de regiões pseudoautosômicas presentes nos braços curtos tanto do cromossomo X quanto do Y, ou então de genes do cromossomo X que apresentam homólogos no cromossomo Y que não tenham sido inativados pelo gene XIST (gene este que determina a condensação da cromatina de X) ou pelo par de genes RPS4X e RPS4Y. Esses fatores podem influenciar o fenótipo. Desse modo, pode-se entender melhor quando o paciente portador do isocromossomo do Xp, que, conseqüentemente, apresenta deleção do braço q do cromossomo X, não apresenta os estigmas da síndrome, mas, no entanto, expressa somente a disgenesia ovárica.

O quadro clínico expresso na RN pode ser determinado facilmente, desde que se atente ao linfedema no dorso das mãos e dos pés (presente em 80% dos casos) e à hiperconvexidade das unhas, além do clássico excesso de pele no pescoço, representando resquícios do higroma cístico cervical, que se traduzirá no pescoço alado.

O peso da RN pode variar de 2.500 a 2.900 g, com a estatura entre 45 e 47 cm de comprimento. Na primeira infância, já se percebe um palato evidentemente ogival, com hipoplasia mandibular e pequeno retroguinatismo; as orelhas apresentam-se pequenas, com implantação baixa.

Na pele, há a presença de lesões do tipo nevos pigmentares, que têm uma distribuição irregular pelo corpo, sendo parecidas com a “café com leite”, da neurofibromatose, só que aparecendo com diâmetros menores e em menor quantidade. Há hipotricose, observando-se a pilificação relacionada à puberdade, de maneira que a axilarca e a pubarca ficam comprometidas.

O tórax possui o diâmetro biacromial maior que o normal, apresentando também um hipertelorismo mamilar com aréolas hipoplásicas, por isso a telarca também não ocorre por causa do infantilismo sexual.

O desenvolvimento neuropsicomotor varia muito. A respeito do desenvolvimento psíquico, tem-se observado que a maioria das pacientes possui capacidade cognitiva normal, mas podem apresentar um Q.I. com aproximadamente 10 pontos abaixo da média. O principal marco clínico é a baixa estatura, com ou sem os demais estigmas. Toda adolescente que não acompanha o estirão da sua faixa etária necessariamente deve ser investigada para afastar o diagnóstico de ST.



Observam-se também associações com malformações cardiovasculares em 20% dos casos, sendo a coarctação da aorta a principal delas, que aparece em mais de 50% desses. As malformações renais e do trato urinário estão presentes em cerca de 50% das pacientes, ocorrendo casos de vício de rotação e de fusão renal, definidos como “rins em ferradura” ou hidronefrose, hipoplasia renal, bifidez pieloureteral e, eventualmente, hipertensão arterial.

Em comparação com outros quadros de anomalias congênitas múltiplas, as pacientes com ST encontram-se na situação singular de manifestar diversos problemas físicos (baixa estatura, hipogonadismo e consequente esterilidade, obesidade, malformações, dismorfismos), necessitando de acompanhamento médico contínuo, além de possuir uma inteligência normal que lhes permite ter consciência de suas limitações e do olhar crítico de outras pessoas.

Embora haja variabilidade individual, esses aspectos certamente determinam um risco aumentado de problemas psicológicos e sociais e é importante que a magnitude destes seja examinada a partir da perspectiva das próprias pacientes.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bagnoli VR, Fonseca AM, Junqueira PAA, Paixão JS. Disgenesia gonadal. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca, 2004. p.321-34.
2. Baldin AD, Armani MCA, Guerra-Júnior G et al. Proporções corporais em um grupo de pacientes brasileiras com síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4):529-35.
3. Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin.Genet* 2002; 61(1):35-9.
4. Chernausk SD, Attie KM, Frane J et al. Genentech, Inc. Collaborative Study Group. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of strogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2439-45.
5. Elsheikh M, Dunger DB, Wass JAH et al. Turner syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews* 2002; 23(1):120-40.
6. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:657-87.
7. Martins RRS, Ramos HIB, Almeida JCC et al. Investigação clínica e genética em meninas com baixa estatura idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(6):684-94.
8. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências: síndromes e heranças. São Paulo: CID, 2000.
9. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358:309-14.
10. Reiter EO, Blethen SL, Price L et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1936-41.
11. Saenger P, Wikland KA, Silberrbach M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3061-9.

12. Suzigan LZC, Silva RBP, Maciel-Guerra AT et al. A percepção da doença em portadoras da síndrome de Turner. J Ped (Rio J) 2004; 80(4):309-14.
13. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Eng J Med 2004; 351(12):1227-38.

## Questões

### 1. Quanto à síndrome de Turner, assinale a afirmativa correta.

- a. A ST caracteriza-se como uma anormalidade genética expressa por meio de monossomia com 45 cromossomos, em que há apenas um X, ou mosaicos, fenótipo feminino normal e menstruações irregulares.
- b. As portadoras apresentam fenótipo feminino normal, estatura normal e características fenóticas peculiares.
- c. A ST é considerada amenorreia primária hipergonadotrófica, causando partos prematuros por problemas cromossômicos.
- d. A ST é uma amenorreia primária hipergonadotrófica, expressa por monossomia do X (45,X) ou mosaicos, gônadas em fita, infantilismo sexual e genital e malformações somáticas.
- e. A ST é uma amenorreia secundária com agenesia mülleriana.

### 2. Quanto à síndrome de Turner, assinale a afirmativa correta.

- a. Se os hormônios são administrados antes da puberdade (em torno dos 8 anos de idade), algumas portadoras podem atingir uma estatura mais alta, sendo essa estatura bastante variável entre elas.
- b. As características físicas incluídas na síndrome são: disgenesia gonadal, face incomum típica, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, tórax largo com mamilos amplamente espaçados, podendo apresentar anormalidades cardíacas e renais, obesidade, diabetes melito, catarata e problemas na glândula tireoide.
- c. O tratamento hormonal para diferenciar os caracteres sexuais e promover o desenvolvimento dos órgãos genitais dessas pacientes deve ser feito com ciclos sequenciais de estrogênio e progestagênio.
- d. As alternativas *a*, *b* e *c* estão corretas.
- e. Todo tratamento da ST é expectante.

### 3. A síndrome de Turner pode ser definida como:

- a. Má-formação somática associada com disgenesia gonadal.
- b. Má-formação somática com ovários normais, independente do cariótipo.
- c. Apenas implantação baixa da orelha e do pescoço alado sem cromossomopatia.
- d. Cariótipo 47XXY com pescoço alado.
- e. Cariótipo 46XX e ciclos menstruais normais com baixa estatura.



## Pseudo-hermafroditismo Masculino – Síndrome de Lubs

C A S O 34

Vicente Renato Bagnoli  
Angela Maggio da Fonseca  
Joserita Serrano de Assis  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

C.S.R., 20 anos de idade, estudante, natural de Sorocaba, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente refere nunca ter menstruado.

**História pregressa da moléstia atual** Nessa primeira consulta, a paciente referiu nunca ter menstruado, mas afirmou que, a partir dos 13 anos de idade, começou a desenvolver pelos e mamas. Foi atendida em sua cidade quando estava com 17 anos de idade e, na ocasião, o profissional orientou a paciente a aguardar e disse-lhe que não havia nada de anormal em seu caso. Como completou 20 anos de idade sem ter menstruado, C.S.R. resolveu procurar o Hospital das Clínicas em São Paulo.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Refere ter tido caxumba aos 6 anos de idade e feito amigdalectomia aos 14 anos de idade.

**Antecedentes familiares** A irmã de 17 anos de idade ainda não menstruou, apesar de ter desenvolvido mamas e pelos pubianos normais. Avós maternos com hipertensão arterial; avô paterno faleceu em decorrência de problema cardíaco.



**Antecedentes menstruais** Ausência de menstruação até a presente data.

**Antecedentes pilossebáceos** Pubarca e axilarca aos 13 anos de idade. Nega acne.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 13 anos de idade, com desenvolvimento normal; nega dores e descarga papilar.

**Antecedentes sexuais** Deu início à atividade sexual 3 meses antes da data da primeira consulta; apresenta libido normal, mas declara ainda não ter conseguido alcançar o orgasmo.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 11 × 6,5 mmHg.
- Peso: 55 kg.
- Altura: 1,62 m.
- IMC: 20,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Diferenciação morfológica: Feminina adulta.
- Pele: NDN.
- Pelos: Pube P IV (do estágio de Tanner-Marshall).

### Ginecológico

- Abdome: NDN.
- Regiões inguinais: Hérnia inguinal bilateral de pequenas dimensões, palpável à manobra de Valsalva.
- Mamas: M 5 (do estágio de Tanner-Marshall); aréolas e papilas pigmentadas; palpação sem alterações; expressão negativa.
- OGE: Grandes e pequenos lábios com características normais; vestíbulo normal; índice clitoridiano 20 mm<sup>2</sup>.
- OGI: No exame especular, nota-se vagina em fundo cego com 4 cm de profundidade. Ao toque vaginal, observa-se vagina púbera para 4 cm, com paredes rugosas e profundidade de 5 cm; colo e corpo uterino não palpados.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os seguintes exames complementares foram solicitados na ocasião da primeira consulta e analisados no primeiro retorno.

Laboratoriais

Tabela 1 Exames laboratoriais

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	5,31	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	17,22	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	< 13	22 a 215
Prolactina (ng/mL)	12,6	2 a 15
Testosterona total (ng/dL)	289,6	14 a 98
Testosterona livre (pg/mL)	50	1,85 a 16,8
Androstenediona (ng/mL)	3,7	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	809	620 a 6.150

De imagem

Ultrassonografia

- Pélvica: Útero não visualizado; ausência de gônadas em regiões anexiais. Imagem ovoide de  $1,7 \times 1,2$  cm na região inguinal esquerda e  $2,0 \times 1,7$  cm à direita, sugestiva de testículos.
- Vias urinárias: Rins tópicos de volume e características normais; bexiga com repleção e contornos normais.

Radiografia de mãos e punhos

- Idade óssea compatível com a idade adulta.

Cariótipo sanguíneo

- 46,XY.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia primária.
- Diferenciação morfológica feminina normal.

Diagnóstico etiológico

- Amenorreia primária canalicular: Ginatresia.
- Amenorreia primária por diferenciação sexual anormal: Pseudo-hermafroditismo masculino.

DIAGNÓSTICO

Pseudo-hermafroditismo masculino com fenótipo feminino (síndrome de Lubs).

## CONDUTA

Neste caso clínico, a conduta incluiu a discussão do diagnóstico sindrômico com a paciente; o diagnóstico etiológico não foi abordado, pois, nessa ocasião, ela apresentava todas as evidências de identidade sexual feminina. C.S.R. recebeu orientação sobre a necessidade de utilizar molde vaginal 2 vezes/dia em exercícios de 15 minutos, a fim de aumentar a profundidade da vagina. Também foi instruída a manter vida sexual normal e recebeu orientações de como melhorar o orgasmo. A amenorreia e a esterilidade definitiva foram cuidadosamente abordadas, assim como o fato de não haver necessidade de tratamento hormonal. A paciente foi encaminhada para a psicóloga, a fim de que sua identidade sexual fosse avaliada com mais propriedade e ela pudesse ser orientada sobre como melhorar o desempenho sexual e trabalhar as próprias limitações.

## EVOLUÇÃO

Na data do primeiro retorno, a paciente tinha então 21 anos de idade e estava em acompanhamento há pouco mais de 1 ano. O relato foi bastante franco e favorável, pois ela referiu sentir-se bem, com atividade sexual satisfatória, libido, orgasmo e boa penetração; contou que já havia 6 meses que os exercícios com molde vaginal eram desnecessários. As entrevistas com a psicóloga ajudaram bastante, pois, atualmente, C.S.R. aceita com relativa facilidade a impossibilidade de menstruar e engravidar.

O exame físico geral não revelou nenhum dado anormal. No exame ginecológico, observou-se que as características do exame inicial estavam normais em relação às mamas e aos órgãos genitais externos. Ao exame especular e ao toque vaginal, constataram-se vagina com profundidade de 8 a 9 cm, paredes rugosas e diâmetro de 5 cm. Não houve necessidade de solicitar novos exames complementares. A paciente foi então orientada a realizar retorno anual ou procurar o serviço em caso de dúvida ou emergência.

## COMENTÁRIOS

Sem dúvida, o pseudo-hermafroditismo masculino, entre os estados intersexuais ou, como preferem outros autores, entre as desordens da diferenciação sexual, é o grupo mais polimorfo em virtude dos diversos fatores etiopatogênicos, que causam amplas variações do fenótipo e de órgãos genitais externos. A paciente deste caso, com fenótipo e órgãos genitais externos femininos normais, é um caso de pseudo-hermafroditismo masculino com fenótipo feminino, também conhecido como síndrome de Lubs. Em geral, essa síndrome é a feminização testicular (ou síndrome de Morris) e determina que as pacientes sejam educadas como meninas, assumindo a identidade sexual feminina sem maiores problemas, diferentemente de outras formas com fenótipo ambíguo que, com frequência, interferem de modo desfavorável na identidade sexual.



O diagnóstico de pseudo-hermafroditismo masculino com fenótipo feminino, normalmente, não oferece dificuldade, pois a ultrassonografia pélvica mostra ausência de útero e de ovários na cavidade abdominal, permitindo diferenciá-lo das ginatresias, nas quais, apesar da ausência de útero, há a presença de ovários na pelve; apenas em raros casos, a imagem deixa dúvidas, que podem ser facilmente esclarecidas pelo cariótipo sanguíneo, que é 46,XY na primeira condição e 46,XX na segunda. As dosagens que foram realizadas estão em níveis compatíveis com os do sexo masculino e foram solicitadas principalmente com o intuito de confirmar a secreção normal de androgênios e sugerir a etiologia por provável alteração nos receptores específicos.

A conclusão desse diagnóstico conduz ao tratamento cujo principal objetivo é esclarecer as dúvidas da paciente e o prognóstico com relação à amenorreia e à esterilidade, bem como iniciar terapia de apoio para ajudá-la a conviver com as próprias limitações e dentro de padrões satisfatórios, inclusive quanto à atividade sexual, que, em geral, não apresenta grandes problemas.

O tratamento hormonal não é indicado, pois, como observado nesta paciente, os níveis hormonais são compatíveis com os do sexo masculino e apenas determinam feminização por insensibilidade dos receptores androgênicos. Serão exceção os casos que necessitem de gonadectomia e o tratamento hormonal constará de estrogênios eventualmente associados a androgênios. É importante destacar que nesses indivíduos com fenótipo feminino sempre há a presença de vagina, desde simples fosseta até vagina em fundo cego de profundidade razoável, de tal modo que, quando necessário, o aumento da profundidade vaginal deve ser feito pela técnica incruenta de Frank.

A opção de manter ou não os testículos é mais clara no pseudo-hermafroditismo masculino do que nas disgenesias gonádicas, pois considera-se que há maior risco de transformação neoplásica gônadal em indivíduos com desordens da diferenciação sexual que apresentam proteínas testiculares específicas ou cromossomo Y, assim como nos casos de testículo bem diferenciado, como ocorre em grande parte dos portadores de pseudo-hermafroditismo masculino. O risco está associado à ectopia dos testículos, sendo em ordem decrescente de risco a localização abdominal, o conduto inguinal e, quando situado ou colocado na bolsa escrotal, o risco passa a ser o mesmo de indivíduos do sexo masculino sem distúrbios da diferenciação testicular. Por essas razões, justifica-se a orquectomia em indivíduos com desordens da diferenciação sexual que apresentem proteínas testiculares específicas e pseudo-hermafroditas masculinos com fenótipo ambíguo criados no sexo masculino, não sendo possível a colocação dos testículos na bolsa escrotal.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bagnoli VR, Fonseca AM, Bagnoli F, Gomes CM, Paixão JS. Hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo feminino e masculino. In: Piato S (ed.). Ginecologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2008. p.37-48.
2. Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA. Malformações genitais congênitas. São Paulo: Roca, 1993.
3. Bagnoli VR, Fonseca AM, Junqueira PAA, Hayashida SAY, Massabki JO. Pseudo-hermafroditismo masculino. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca, 2004. p.353-69.
4. Docimo SG, Silver RJ, Cromie W. The undescended testicle: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 62:2037.
5. Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Drager A et al. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:426-9.
6. Halbe HW, Fonseca AM, Boratto MG. Amenorreia canalicular. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Ginecologia endócrina. São Paulo: Roca, 2004.
7. Honecker F, Stoop H, de Krijger RR, Chris Lau YF, Bokemeyer C, Looijenga LH. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol* 2004; 203:849-57.
8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118(2):488-500.
9. Warne G, Grover S, Hutson J, Sinclair A, Metcalfe S, Northam E et al. A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2005; 18:555-67.

## Questões

**1. O pseudo-hermafrodita masculino (PHM) caracteriza-se por:**

- a. Fenótipo ambíguo, presença de útero e testículo, cariótipo 46,XY.
- b. Fenótipo feminino ou ambíguo, presença de útero, cariótipo 46,XX e testículos.
- c. Fenótipo feminino ou ambíguo, ausência de útero, cariótipo 46,XY e testículos.
- d. Fenótipo feminino, útero rudimentar, cariótipo 46,XX e ovários.
- e. Fenótipo masculino com útero rudimentar.

**2. Os exames complementares básicos para o diagnóstico de PHM são:**

- a. Pneumopelvigrafia, dosagem de gonadotrofinas e androgênios.
- b. Ultrassonografia pélvica e cariótipo sanguíneo.
- c. Ultrassonografia pélvica, dosagem de estrogênios e radiografia de mãos e punhos.
- d. Ultrassonografia de abdome total, dosagem de estrogênios e cortisol.
- e. Tomografia computadorizada do sistema nervoso central.

**3. A conduta a ser adotada no atendimento da paciente com PHM será:**

- a. Revelar o sexo genético masculino, independentemente da identidade sexual, e administrar tratamento com androgênios.
- b. Discutir o quadro, sem revelar sua etiologia e sem levar em consideração a identidade sexual; complementar com o tratamento com estrogênios.
- c. Avaliar a identidade sexual, mas sempre tentar adotar o sexo masculino e tratar com androgênios.
- d. Discutir o quadro, a fim de tentar minimizar a amenorreia primária e a esterilidade definitivas; orientar para a melhora da atividade sexual. Não há necessidade de tratamento hormonal, a não ser nos casos que necessitem de orquectomia.
- e. Conduta expectante.





## Defeitos de Síntese da Suprarrenal – Forma Tardia

C A S O 35

Gustavo Arantes Rosa Maciel

José Maria Soares Júnior

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

S.T., 35 anos de idade, divorciada, parda, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Aumento de pelos, principalmente na face, no tórax e no abdome, há 3 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere aumento difuso de pelos pelo corpo, principalmente em face, tórax e abdome, há cerca de 3 anos. O quadro teve início insidioso, mas, no momento, isso tem gerado desconforto pessoal e social. Refere também o aparecimento de acne em face nesse período. Nega alteração da voz ou ganho de massa muscular.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Obesidade.

**Antecedentes pessoais** Cisto de ovário direito (cistoadenoma mucinoso) operado há 6 anos.

**Antecedentes familiares** A paciente tem uma filha de 6 anos de idade com discreto aumento de pilificação.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade, com ciclos regulares de 30 dias, com duração de 4 a 5 dias e discreta dismenorreia.  
Telarca aos 12 anos de idade e pubarca aos 13.

**Antecedentes sexuais** Vida sexual ativa. Pilificação aumentada.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações, sendo um parto cesariana (há 6 anos) e um aborto (aos 17 anos de idade).

**Métodos anticoncepcionais** Dispositivo intrauterino (DIU) há 2 anos.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, afebril.
- Peso: 98,45 kg.
- Altura: 1,68 cm.
- IMC: 34,7 kg/m².
- PA: 128/82 mmHg.
- CA: 98 cm.
- CQ: 118 cm.
- Acne: Presente.
- Virilização: Ausente.
- Índice de Ferriman-Gallwey: 12.

Tabela 1 Índice de Ferriman-Gallwey

Mento	2
Buço	2
Tórax	2
Abdome inferior	1
Abdome superior	1
Dorso	0
Região lombar	1
Braço	1
Coxas	2
Total	12

Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem abaulamentos, retrações ou nódulos, parênquima normal, expressão negativa.



- Abdome: NDN.
- OGE: Vulva normal, clitóris normal.
- Exame especular e toque vaginal: Vagina elástica, conteúdo normal; colo epitelizado, de aspecto normal; presença de fio de DIU.
- Toque: Útero de tamanho, forma e contornos normais, anexos não palpáveis, mobilização indolor.

A avaliação das manifestações clínicas do hiperandrogenismo deve ser feita, inicialmente, por meio de anamnese e exame físico. Devem ser conhecidos a época do aparecimento dos pelos, a velocidade de crescimento, o padrão de distribuição e as características do pelo. A presença de acne também deve ser notada. Além disso, sinais e sintomas de virilização, como engrossamento da voz, aumento do clitóris, ganho de massa muscular e alopecia de padrão masculino, auxiliam na pesquisa da possível etiologia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Tabela 2 Exames complementares basais\*

Exame	Resultado	Valores de referência **
Testosterona (ng/mL)	42	14 a 98
Androstenediona (ng/mL)	4,2	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	1.033	188 a 3.980
DHEA (ng/mL)	4,1	2,8 a 36,3
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	3,8	0,4 a 1,4
FSH (UI/L)	8,3	< 24
LH (UI/L)	2,9	< 88

\* Exames colhidos no 2º dia do ciclo menstrual.

\*\* Referências à época em que foram realizados.

De imagem

Ultrassonografia pélvica transvaginal

- Útero: 5,8 × 4,7 × 3,5 cm, com volume de 49,6 cm³ (valor normal: 25 a 90 cm³) e eco-endometrial de 5 mm.
- Ovário direito de aspecto e dimensões normais, com área anecoica sugestiva de folículo e volume de 10,0 cm³ (valor normal: 2 a 10 cm³).
- Ovário esquerdo de aspecto e dimensões normais, com volume de 9 cm³ (valor normal: 2 a 10 cm³).
- DIU em posição normal.

O teste confirmou a hipótese de deficiência de 21-hidroxilase, pois houve acúmulo do precursor 17-hidroxiprogesterona (17OHP). Procedeu-se à investigação da pelve e do ovário por imagem para exclusão de possíveis causas concomitantes e ela resultou negativa.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Síndrome hiperandrogênica de início tardio.

Diagnóstico etiológico provável

- Hirsutismo de causa suprarrenal.

A paciente apresenta quadro clínico e laboratorial de hiperandrogenismo de início tardio. Além disso, apresenta ciclos menstruais regulares.

Com base no quadro clínico e nos exames laboratoriais iniciais, chegou-se à hipótese citada. A origem suprarrenal do hiperandrogenismo é sugerida pelo aumento dos níveis basais de 17OHP (na fase folicular precoce) e de androstenediona.

Níveis basais de 17OHP acima de 2 ng/mL sugerem alteração da esteroidogênese suprarrenal e devem levar à investigação mais detalhada, que é feita lançando-se mão do teste do ACTH sintético.

É importante salientar que os exames basais devem ser colhidos na fase folicular precoce (1º ao 3º dia do ciclo), para evitar resultado falso-positivo. Na fase lútea, a progesterona pode interferir no ensaio, por causa da similaridade estrutural com a 17OHP.

No caso em questão, procedeu-se ao teste funcional com ACTH sintético (Cortrosina®) (Tabela 3).

Tabela 3 Teste funcional com ACTH sintético

Tempo	Cortisol	DHEA	17OHP	Androstenediona
- 60 min	12,1	5,5	4,2	—
0	7,4	3,8	4,4	4,2
60 min	30,2	8,9	47*	—

INVESTIGAÇÃO ADICIONAL

Análise molecular do gene *CYP21A2*, com resultado de mutação V281L – Exon 7, presente em homozigose.

Diagnóstico

- Deficiência enzimática da suprarrenal (21-hidroxilase) de forma tardia.



## TRATAMENTO

Diante do quadro clínico da paciente e do diagnóstico, optou-se pela prescrição do antiandrogênio espironolona na dose de 100 mg/dia, com retorno em 3 meses. A paciente não tinha desejo reprodutivo no momento, já utilizava método anticoncepcional eficaz (DIU) e apresentava ciclos regulares.

Após 3 meses, a paciente retornou com melhora relativa do quadro, com relato de boa tolerância à medicação, afinamento dos pelos e diminuição da velocidade de crescimento. Ao exame físico, apresentava índice de Ferriman-Gallwey 9.

A conduta utilizada foi a de manutenção da terapêutica e retorno em 3 meses.

No retorno seguinte, a paciente referiu melhora importante do quadro de hirsutismo e da acne, com índice de Ferriman-Gallwey 5, e foi encaminhada para aconselhamento genético.

## COMENTÁRIOS

A hiperplasia suprarrenal congênita (HSC) faz parte de um grupo de doenças de herança autossômica recessiva ocasionada por defeitos enzimáticos que levam à alteração na esteroidogênese da suprarrenal, com habitual produção excessiva de androgênios. A incidência varia entre 1:10.000 e 1:20.000 nascidos vivos, mas há variações consideráveis entre regiões e países do mundo. A origem mais comum dessa afecção é a deficiência da 21-hidroxilase (P450c21), provocada por mutações no gene *CYP21A2*. A 21-hidroxilase é uma enzima do citocromo P450, que converte 17OHP em 11-desoxicortisol e progesterona em desoxicorticosterona, que são os respectivos precursores de cortisol e aldosterona. Os defeitos na síntese da 21-hidroxilase são responsáveis por cerca de 95% dos casos de HSC.

Há duas formas de apresentação da doença: clássica e não clássica. A forma clássica é uma doença grave, caracterizada por bloqueio completo da produção da enzima, o que leva à alteração da ação da aldosterona, à perda de sal e, no sexo feminino, a quadros de virilização ou genitália ambígua. Já a forma não clássica, também chamada de início tardio, parcial ou adquirida, é uma forma mais leve da doença, cuja principal manifestação em mulheres é o hiperandrogenismo. A forma não clássica é bem mais comum que a forma clássica e pode atingir de 0,1 a 2% da população. Cerca de 1 a 5% das mulheres que procuram ajuda médica por queixa de hirsutismo possuem resposta bioquímica compatível com a forma leve da doença.

A gravidade do quadro clínico é explicada por um conceito de variantes alélicas. Existem três variantes alélicas para a deficiência da 21-hidroxilase: normal, moderada e grave. A forma clássica ocorre em um indivíduo homozigoto para o alelo grave e já foram descritas mais de 100 mutações diferentes no gene *CYP21A2* e a mutação pontual no exon 7 (Val28leu), que preserva 20 a 50% da função da enzima, correspondendo a cerca de 70% dos alelos da forma não clássica, que será discutida a seguir.



Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na queixa de hirsutismo de início tardio e na investigação laboratorial. O quadro clínico, habitualmente, é de instalação lenta e insidiosa. Os quadros de hirsutismo vão de leve a intenso, com ou sem presença de acne.

Deve-se, por meio de exame físico, averiguar a presença de sinais de virilização, como clitoromegalia, aumento da massa muscular, alteração na tonalidade da voz, alopecia de padrão masculino e, mais raramente, hipoplasia mamária e alteração de comportamento. A virilização é incomum nos casos de deficiência enzimática da suprarrenal de início tardio.

Por se tratar de alteração na esteroidogênese, os exames laboratoriais são de fundamental importância no diagnóstico. A presença de níveis séricos elevados de androgênicos (testosterona total e livre, androstenediona, deidroepiandrosterona [DHEA] e seu sulfato [SDHEA]) pode auxiliar, porém, o exame de rastreamento mais importante é a dosagem da 17OHP, que é o precursor do 11-desoxicortisol e cuja conversão é feita pela 21-hidroxilase (Figura 1).

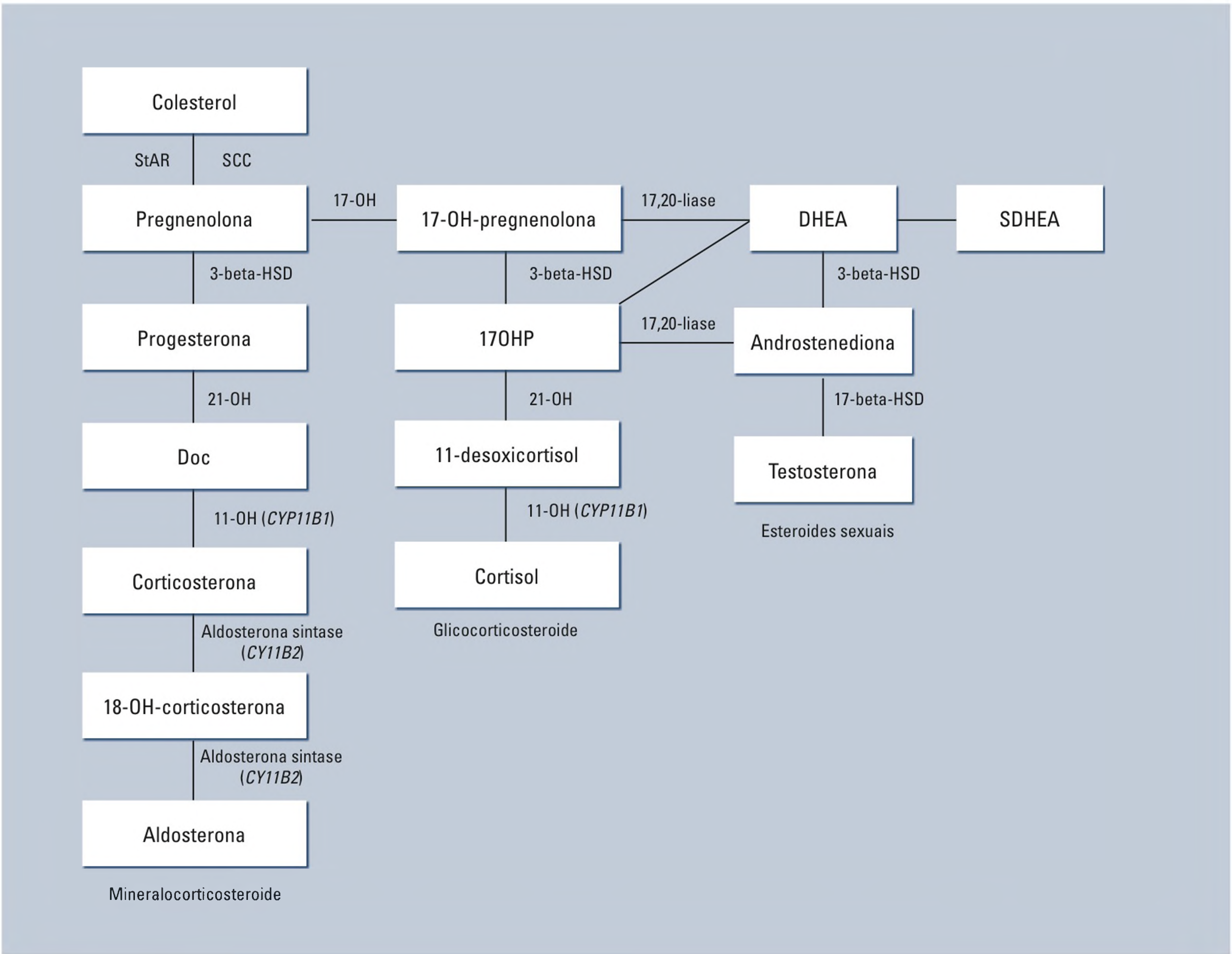


Figura 1 Esteroidogênese da suprarrenal.

Segundo a maioria dos autores, níveis de 17OHP menores que 200 ng/dL descartam a possibilidade de deficiência da 21-hidroxilase, uma vez que níveis maiores que 800 ng/dL praticamente selam o diagnóstico. Níveis intermediários, ou seja, entre 200 e 800 ng/dL, indicam o teste de estimulação do ACTH sintético.

### *Teste de ACTH sintético*

Colhe-se uma amostra basal de sangue no tempo (-60 minutos) e coloca-se a paciente em repouso por 1 hora. Após esse período, colhe-se uma nova amostra (tempo “zero”) e administra-se o ACTH sintético (Cortrosina®), endovenoso, na dose de 250 mcg. Realiza-se nova coleta em 60 minutos e posterior dosagem de cortisol, DHEA, 17OHP e androstenediona (os analitos podem variar conforme os protocolos de cada laboratório e a extração e a cromatografia podem ser necessárias nos casos de interferência). Níveis estimulados de 17OHP entre 1.000 ng/dL e 1.200 ng/dL são indicativos da forma tardia da doença. Assim, em resumo, realiza-se a dosagem nos tempos -60, 0 e 60 minutos após a administração de ACTH.

Casos selecionados podem requerer o estudo molecular do gene *CYP21A2*, principalmente com histórico familiar positivo e risco de hiperplasia de forma clássica em familiares. Nesses casos, também se sugere o aconselhamento genético. Esses dois últimos procedimentos devem ser realizados em centros especializados.

### **Diagnóstico diferencial**

Os principais diagnósticos diferenciais são outras síndromes hiperandrogênicas, como síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo idiopático e tumores produtores de androgênios e outras deficiências enzimáticas mais raras.

### **Tratamento**

As recomendações atuais para o tratamento de deficiência enzimática da suprarrenal referem-se ao tratamento dos efeitos do hiperandrogenismo. Isso difere do tratamento da forma clássica, que deve envolver o uso de corticosteroides, antiandrogênios e cirurgia em casos de virilização ou genitália ambígua. Como dito anteriormente, o diagnóstico e o tratamento da forma clássica fogem ao escopo deste capítulo e devem ser estudados separadamente. Quanto ao tratamento, a primeira linha deve ser composta de medicamentos antiandrogênios e é fundamental alertar a paciente que o tratamento é de longo prazo. O período mínimo para uma resposta adequada ao tratamento medicamentoso é de 6 meses, o que ocorre em virtude da biologia do pelo e do seu ciclo de vida.

### *Anticoncepcional hormonal oral (ACHO)*

Recomenda-se o uso de formulações que contenham etinilestradiol (que aumentam a globulina carreadora de hormônios sexuais – SHBG) associadas a progestagênios com efeito antiandrogênico. O progestagênio de escolha é o acetato de ciproterona (2 mg),



por sua ação antiandrogênica. Outras opções são as formulações que contêm drospirenona ou clormadinona. Os progestagênios com efeito androgênico neutro, como gestodeno ou desogestrel, podem ser utilizados na manutenção do tratamento.

Novas formulações contendo estrogênios naturais e progestagênio dienogeste foram lançadas recentemente e, conceitualmente, parecem ter espaço na terapêutica, mas ainda não há estudos de longo prazo que comprovem a sua eficácia.

### *Espironolactona*

O medicamento antiandrogênio de maior uso é a espironolactona, diurético antagonista da aldosterona. Possui múltiplas ações no tratamento do hirsutismo, pois inibe a biossíntese ovariana e suprarrenal de androgênios por competição com o receptor de androgênio no folículo piloso, inibe a enzima 5-alfa-redutase, que converte testosterona no metabólito ativo diidrotestosterona e parece atuar nas enzimas do citocromo P450. A dose é de 100 a 200 mg/dia e a função renal deve estar normal.

A espironolactona não deve ser utilizada em paciente com desejo reprodutivo ou em uso de método anticoncepcional de baixa eficácia, devido ao risco de teratogenicidade. Por se tratar de um bloqueador do receptor de androgênio, seu uso em gestantes com fetos do sexo masculino pode acarretar defeitos de diferenciação normal da genitália externa. Assim, a associação da espironolactona com ACHO é uma opção desejável.

### *Ciproterona*

Além da formulação dos contraceptivos orais, a ciproterona pode ser utilizada em doses maiores nos casos mais intensos de hirsutismo. No uso do esquema sequencial reverso, a ciproterona é administrada na dose inicial de 50 mg/dia, do 5º ao 15º dia do ciclo, juntamente com 20 a 30 mcg de etinilestradiol, do 5º ao 25º dia do ciclo.

A função hepática deve ser avaliada antes do tratamento. O tempo de uso deve ser de 6 meses a 1 ano e, posteriormente, substituído. No entanto, casos especiais devem ter avaliação terapêutica individualizada quanto ao uso mais prolongado.

### *Antiandrogênios*

Outros antiandrogênios, como a finasterida, na dosagem de 1 mg/dia, também podem ser utilizados e, ao que parece, têm efeitos similares ao da espironolactona.

### *Corticosteroides*

Nos casos da forma clássica da doença, o tratamento com corticosteroides é o mais utilizado. No entanto, nos casos da forma não clássica, a relação risco-benefício do uso prolongado desses fármacos não se justifica na grande maioria dos casos. Assim, as recomendações atuais para a forma não clássica não incluem os corticosteroides como primeira linha de tratamento.



***Métodos mecânicos e outros***

Após o tratamento medicamentoso e do controle do crescimento dos pelos, pode-se lançar mão de métodos mecânicos de remoção dos pelos com cera ou laserterapia. A eflornitina também pode ser utilizada como tratamento químico.

**CONCLUSÕES**

Toda mulher com queixa de hirsutismo de início tardio deve ser investigada quanto à presença de deficiência enzimática da suprarrenal.

A deficiência da enzima 21-hidroxilase corresponde a 95% dos casos.

O diagnóstico final é eminentemente laboratorial e o teste do ACTH sintético é o passo mais importante.

O tratamento deve ser prolongado e pode envolver a associação de vários medicamentos, além de medidas locais.

O estudo molecular e o aconselhamento genético devem fazer parte do arsenal terapêutico, principalmente nos casos mais intensos ou com história familiar.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009; 338:b847.
2. Ogilvie CMCN, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006; 64:2-11.
3. Speiser P, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 2010; 95(9):4133-60.
4. Speroff LFM. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7.ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Strauss JBR. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. Londres: Saunders, 2004.
6. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Rev* 2000; 21:245-91.

## Questões

**1. Entre as causas de hiperandrogenismo, qual é a deficiência enzimática de suprarrenal mais comum?**

- a. 11-hidroxilase (11-OH).
- b. 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta HSD).
- c. 21-hidroxilase (21-OH).
- d. 5-alfa-redutase (5-alfa-R).
- e. Deficiência total da aromatase.

**2. São diagnósticos diferenciais da deficiência enzimática da suprarrenal não clássica, exceto:**

- a. Tumores ovarianos produtores de androgênios.
- b. Macroprolactinemia.
- c. Síndrome dos ovários policísticos.
- d. Hirsutismo idiopático.
- e. Distúrbios da tireoide.

**3. São sinais clínicos de virilização, exceto:**

- a. Alopecia androgênica e aumento da massa muscular.
- b. Depressão e ideações de autoextermínio.
- c. Clitoromegalia e engrossamento da voz.
- d. Atrofia mamária e hirsutismo intenso.
- e. Engrossamento da voz, acne e hirsutismo intenso.

Jucilene Sales da Paixão Silva

Angela Maggio da Fonseca

Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes

Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

D.R.S., 17 anos de idade, branca, natural e procedente de Candeias, Bahia. Estudou até o 1º grau (incompleto); trabalha como empregada doméstica.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Genitália ambígua e ausência de menstruação.

**História pregressa da moléstia atual** A mãe informa que a paciente apresentava hipertrofia de clitóris desde o nascimento e pubarca precoce desde os 5 anos de idade. Iniciou a investigação aos 7 anos de idade na cidade de origem, onde lhe foi dito tratar-se de “excesso de hormônio de homem” e foi orientada a “usar para sempre o corticosteroide, para ficar normal”. Recebia a medicação do pronto-socorro e fez o tratamento indicado até os 15 anos de idade (nesse período, houve pequenas interrupções de, no máximo, 2 meses). Não fazia avaliações médicas regularmente, porque “faltava médico”. Há 2 anos, suspendeu o tratamento por conta própria. A principal motivação para a interrupção foi o desejo de emagrecer, pois constatou que o remédio realmente a engordava. Há 8 meses, parou de menstruar e procurou atendimento médico. Foi encaminhada ao Ambulatório de Ginecologia Endócrina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) para avaliação da genitália.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal a termo, domiciliar. Gestação sem intercorrências.



**Antecedentes familiares** A mãe tem 38 anos de idade, teve duas gestações; segundo parto também foi domiciliar, a termo, RN masculino, óbito aos 3 meses de vida por desidratação. Pais saudáveis. Negam tabagismo e etilismo. Sem outras patologias na família.

**Antecedentes patológicos** Refere déficit ponderal na infância e episódios frequentes de regurgitação e diarreia com recorrentes quadros de desidratação. Nega internações e cirurgias prévias.

**Antecedentes ginecológicos** Pubarca aos 5 anos de idade (inicialmente discreta – mais evidente aos 7 anos), telarca aos 13 anos e menarca aos 14 anos de idade. Ciclos irregulares desde a menarca. Não iniciou atividade sexual.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- Peso: 62,9 kg.
- Altura: 1,46 m.
- PA: 115 × 73 mmHg.
- FC: 110 bpm.
- Mamas: Hipodesenvolvidas.
- Estrias violáceas em abdome, coxas e dorso.
- Hirsutismo leve na face.
- Hipertrofia de clitóris grau III e área de fusão dos pequenos lábios na região da fúrcula vaginal.
- Orifícios uretral e himenal individualizados (sondagem do orifício vaginal de 7 cm).

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	2,1	0,4 a 1,0
Androstenediona (ng/mL)	5,6	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	2.424	188 a 3.980
DHEA (ng/mL)	3,2	0,5 a 3,5
Testosterona (ng/dL)	154	< 14 a 98
FSH (mUI/L)	4,9	1,7 a 9,3
LH (mUI/L)	2,2	0,95 a 9,3

## EXAMES COMPLEMENTARES

- USG pélvica.
  - Volume uterino: 36 cm<sup>3</sup>; eco linear; OD: 2,4 cm<sup>3</sup>; OE: 0,9 cm<sup>3</sup>.
- USG abdominal total.
- Glândulas suprarrenais normais.
- Cariótipo: 46,XX.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Pubarca precoce, clitoromegalia e amenorreia.

### Diagnóstico etiológico

- Hiperplasia suprarrenal congênita.
- Tumores virilizantes de ovário ou suprarrenal.

## TRATAMENTO

Foi introduzido o uso de prednisona, 10 mg/dia. A paciente foi submetida à clitoroplastia e à abertura do seio urogenital.

## COMENTÁRIOS

O caso apresentado enfatiza a necessidade de avaliação propedêutica adequada em crianças do sexo feminino nascidas com sinais de androgenização, especialmente da genitália externa. O diagnóstico tardio da hiperplasia suprarrenal congênita (HSC) pode acarretar evolução clínica insatisfatória. Se o diagnóstico dessa paciente tivesse sido realizado mais precocemente e o tratamento instituído de forma adequada, possivelmente a evolução para a pubarca não ocorreria ou seria menos expressiva. Sabe-se que as condições socioeconômicas de grande parte da população do Brasil, assim como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, contribuem para que vários diagnósticos e terapêuticas sejam realizados de modo incompleto ou tardio.

A síndrome adrenogenital intraútero é mais conhecida como HSC, pseudo-hermafroditismo feminino familiar ou hiperplasia suprarrenal clássica.

Trata-se de doença caracterizada pela deficiência de alguma(s) das enzimas participantes da cadeia da síntese do cortisol. Essa deficiência enzimática, em seus diversos graus, induz a um aumento da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) em nível central, ocasionando consequente hiperplasia da glândula suprarrenal, o que resulta em produção excessiva dos esteroides suprarrenais precursores adjacentes ao ponto de bloqueio. Quanto maior o comprometimento na produção das enzimas envolvidas, mais precoce e exuberante será a apresentação clínica. Observam-se as chamadas “formas clássicas” quando essas alterações estão presentes desde o nascimento.



A maioria dos casos de HSC é causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (90 a 95%), mas a deficiência da enzima 11-beta-hidroxilase ou da enzima 3-beta-desidrogenase também pode ser um fator determinante para seu surgimento. O bloqueio enzimático dificulta a síntese do cortisol e aumenta a secreção de androgênios responsáveis pela virilização, que evolui e agrava-se mesmo após o nascimento.

Essas deficiências enzimáticas são de transmissão hereditária, causadas por gene autossômico estrutural recessivo, que codifica o citocromo P-450. A deficiência da 21-hidroxilase é devida à mutação do gene *CYP-21*, localizado no complexo leucocitário humano (HLA), no braço curto do cromossomo 6. Os programas de rastreamento neonatais sugerem frequência dessa forma de HSC em 1:5.000 a 1:15.000 nascimentos. A deficiência de 11-beta-hidroxilase é atribuída à mutação no gene *CYP-11* presente no cromossomo 8. Essa deficiência corresponde a, no máximo, 5% dos casos de HSC, com frequência em torno de 1:100.000 nascimentos. Na deficiência de 11-beta-hidroxilase, além dos sinais de hiperandrogenismo, um sinal clínico importante é a hipertensão arterial com alcalose hipercalêmica devida ao excesso de produção de deoxicorticosterona, o que a distingue da deficiência da 21-hidroxilase. Entretanto, a hipertensão arterial pode estar presente e é observada em 30 a 60% dos casos. A hipertensão, muitas vezes, somente se manifesta nas fases mais tardias da infância ou na adolescência. A deficiência da 3-beta-desidrogenase é rara e a alteração gênica está no cromossomo 25. Cerca de dois terços dos pacientes descritos com deficiência da 3-beta-desidrogenase são 46,XY, pois, os recém-nascidos do sexo feminino, em geral, têm desenvolvimento normal da genitália externa ou apresentam sinais de virilização leve, o que dificulta o diagnóstico.

Há grande variação do quadro clínico apresentado, e suas manifestações clínicas podem ser causadas pela deficiência do cortisol e, em alguns casos, pela deficiência de aldosterona e pelo acúmulo de precursores. De maneira simplificada, na deficiência da 21-hidroxilase, observa-se, principalmente, o acúmulo dos precursores metabólicos 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e androstenediona (A). Na deficiência da 3-beta-desidrogenase, verifica-se, principalmente, o acúmulo dos precursores deidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). Nos casos da deficiência da enzima 11-beta-hidroxilase, o acúmulo será de 11-deoxicortisol e deoxicorticosterona (DOCA). Como a maioria desses precursores acumulados tem ação androgênica, clinicamente haverá virilização da genitália externa fetal em pacientes com a forma clássica.

## VARIANTES CLÍNICAS DA FORMA CLÁSSICA

### Virilizante simples

Caracteriza-se por graus variados de virilização pré-natal na genitália externa no sexo feminino e virilização pós-natal em ambos os sexos, com aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce e avanço da idade óssea com prejuízo na estatura final. O grau de virilização intraútero é determinado pela época e pela intensidade da exposição androgênica. Após a 12ª semana, ocorre apenas hipertrofia do clitóris. Se a exposição acontecer em



época mais precoce, no início da diferenciação do tubérculo genital, as formações labiais tendem a fundir-se na linha média, à semelhança da bolsa escrotal, sempre com ausência de gônadas em seu interior, mas formando um seio urogenital que apresenta, após o meato perineal, vagina de proporções normais e, internamente, útero e ovários.

### **Perdedora de sal**

Além da hiperprodução androgênica da forma anterior, essa variante apresenta deficiência na produção de aldosterona, o que dificulta o balanço eletrolítico do organismo. Essa forma pode se manifestar desde quadros mais leves – nos quais são identificados baixo ganho ponderal e alterações laboratoriais eletrolíticas – até quadros graves de desidratação, vômitos, hiponatremia, hiperpotassemia e acidose metabólica, podendo resultar em choque hipovolêmico e óbito quando não instituído o tratamento adequado.

### **Hipertensiva por deficiência de 11-beta-hidroxilase**

A hipertensão se deve ao acúmulo de 11-deoxicortisol, substância que apresenta ação re-  
tentora de sal e supressora da atividade plasmática da renina.

A evolução clínica desses indivíduos revela aspectos peculiares. Na infância, apresentam desenvolvimento somático avançado com relação à idade cronológica, com hipertrofia muscular e virilização progressiva, podendo já aparecer pelos sexuais aos 2 ou 3 anos de idade. Entretanto, por volta de 10 a 12 anos de idade, o crescimento cessa (ação dos androgênios nas cartilagens de crescimento), ficando a estatura final muito abaixo da média.

A função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal pode estar comprometida. Elevados níveis de androgênios podem interferir na ação do estradiol, no pico de LH, resultando em amenorreia ou perturbações menstruais.

Deve-se ressaltar que a resposta ao tratamento é excelente desde que iniciado precocemente, pois determina a diferenciação fenotípica feminina e a função normal no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. O sucesso terapêutico, em alguns casos, é completo, pois, além de promover a diferenciação sexual, possibilita a gravidez, apesar de ser elevado o índice de abortamento se não mantida a corticoterapia.

### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico deve ser realizado, se possível, no momento do nascimento, para que não ocorram posteriormente situações de impacto entre o sexo de criação e o sexo genético gonadal.

Na avaliação clínica, são relevantes os dados da anamnese, como genitália ambígua e história familiar de casos semelhantes ou consanguinidade. É importante avaliar as condições da gravidez e do parto, assim como o desenvolvimento na infância. No exame físico, é preciso anotar dados como: estatura, pressão arterial, virilização do fenótipo, órgãos genitais externos ambíguos, órgãos genitais internos femininos.



As dosagens hormonais permitem a confirmação diagnóstica e possibilitam diferenciar o distúrbio enzimático envolvido. São consideradas básicas a dosagem de 17OHP, SDHEA, 11-deoxicortisol, deoxicorticosterona, testosterona e androstenediona.

Com relação aos exames complementares, o estudo genético revela cromatina sexual positiva e cariótipo leucocitário 46,XX em todos os indivíduos afetados. A ultrassonografia pélvica mostra a presença de útero e ovários. Para a avaliação da idade óssea, devem ser solicitadas radiografias de mãos e punhos, a fim de verificar se há avanço relacionado à idade cronológica. O volume das glândulas suprarrenais, que podem estar bilateralmente aumentadas, pode ser avaliado por ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. O exame radiológico contrastado do meato perineal (quando seio urogenital) possibilita caracterizar a morfologia da vagina.

### **Diagnóstico pré-natal**

A principal complicação da HSC é a virilização intraútero da genitália externa de fetos femininos afetados. O diagnóstico pré-natal é utilizado em gestações de risco, isto é, de mães que já possuem uma criança com a forma clássica. É realizado por meio de biópsia da vilosidade coriônica por volta da 9ª semana, com sorotipagem HLA e cariótipo.

A terapêutica pré-natal é importante porque permite a ocorrência de genitália externa normal, eliminando ou diminuindo o trauma cirúrgico, evitando erros de atribuição do sexo ao nascimento e, ainda, impedindo a ação excessiva de androgênios no cérebro feminino fetal, o que poderia ser responsável por um dimorfismo sexual cerebral fetal.

### **IMPLICAÇÕES DA HSC PARA A AUTOIMAGEM CORPORAL E A SEXUALIDADE**

A aquisição da identidade de gênero é precoce, entre 2 e 4 anos de idade, e é produto de duas forças: biológica e psicossocial, com uma série quase infinita de indícios derivados das experiências interpessoais e de fenômenos culturais.

Tem sido observado que mulheres com HSC apresentam mais comportamento de gênero cruzado masculino e desconforto em relação ao senso de feminilidade durante a infância, além de dificuldades com relações interpessoais e intimidades sexuais na idade adulta. Os pesquisadores discutem se a exposição prematura aos androgênios seria o fator determinante desses comportamentos. Além disso, a sobrecarga emocional vinculada ao tratamento médico, baseado em intervenções cirúrgicas e reposições hormonais crônicas, traz consigo o questionamento do papel sexual masculino ou feminino.

A extensão da interferência da HSC na identidade sexual das mulheres ainda é pouco conhecida. Os trabalhos apresentam posições dicotômicas, biológicas e psicossociais. O procedimento cirúrgico muitas vezes gera sentimentos ambivalentes, alívio por possuir uma genitália feminina e ao mesmo tempo a insegurança de se ter uma genitália que possa não ser “normal” (o que gera um sentimento de vergonha), potencializando o



questionamento sobre a feminilidade. Há também o receio de o clitóris voltar a crescer e o medo da reação do parceiro diante do problema de saúde.

Além disso, há a hipótese de que, em virtude da plástica corretiva da genitália externa, essas mulheres percam uma área erógena importante no desenvolvimento da sexualidade e que os efeitos colaterais da medicação, principalmente a obesidade, interfiram diretamente em sua imagem corporal.

## TRATAMENTO

O tratamento da HSC consiste na administração de glicocorticosteroide, que atua reduzindo a produção excessiva de ACTH e o hiperandrogenismo. Os objetivos primários do tratamento incluem a promoção de crescimento normal com desenvolvimento adequado na puberdade, desenvolvimento psicossocial normal, regressão das manifestações androgênicas e, se possível, fertilidade.

Na infância, recomenda-se hidrocortisona em doses de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup>, VO, divididas em três ingestões diárias. Com a aproximação da puberdade, a melhor opção é a dexametasona, 1 a 2,5 mg/dia. Na idade adulta, outra opção é a prednisona, 5 a 10 mg/dia.

Essas pacientes necessitam de monitoração clínica e laboratorial permanente, pois essa supressão do suprarrenal deve ser mantida por toda a vida.

A dose do glicocorticosteroide pode variar entre as pessoas em razão das diferenças de sensibilidade do eixo hipófise-suprarrenal; deve ser suficiente para suprimir a hiperprodução androgênica sem produzir efeitos decorrentes do hipercortisolismo. O melhor controle parece ser o da monitoração do crescimento nos períodos de estirão na infância e na puberdade, com ajustes medicamentosos adequados. Pode-se monitorar, também, os níveis de androgênios.

Em casos associados a defeitos maiores do seio urogenital ou à regressão insatisfatória da hipertrofia do clitóris pós-tratamento, haverá indicação de correção cirúrgica específica, que inclui abertura do seio urogenital e plástica para a redução do clitóris hipertrófico, mantendo sempre parte da glândula, para não interferir na sexualidade futura.

Por fim, é importante o acompanhamento psicológico das portadoras de HSC e de seus familiares, a fim de minimizar as dificuldades emocionais que possam existir.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bagnoli VR, Fonseca AM, Bagnoli F, Gomes CM, Paixão JS. Hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo feminino e masculino. In: Piato S. Ginecologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2008.
2. Bagnoli VR, Hayashida SA, Fonseca AM, Halbe HW. Pseudo-hermafroditismo feminino. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.



3. Brunhara FCR, Petean EBL. Hiperplasia congênita de supra-renal: a compreensão do diagnóstico e implicações para a auto-imagem. Medicina – Ribeirão Preto. 2003; 36:45-53.
4. Lemos-Marini SHV, Guerra-Júnior G, Morcillo AM, Baptista MTM, Silva LO, Maciel-Guerira AT. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(6):902-7.
5. Mello MP, Bachega TASS, Costa-Santos M, Mermejo LM, Castro M. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. Arq Bras Endocrinol Metab 2002; 46(4):457-77.
6. Meyer-Bahiburg HFL. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30:155-71.
7. Miranda ML, Oliveira Filho AG, Lemos-Marini SHV, Bustorff-Silva JM, Guerra-Júnior G. Genitoplastia feminizante e hiperplasia congênita das adrenais: análise dos resultados anatômicos. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(1):138-44.
8. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. Horm Behav 1996; 30:300-18.

## Questões

**1. Na fisiopatologia da síndrome adrenogenital, a causa mais comum é o bloqueio da:**

- a. Desidrogenase.
- b. 21-hidroxilase.
- c. Anidrase carbônica.
- d. 11-hidroxilase.
- e. Aromatase.

**2. No diagnóstico da síndrome adrenogenital associada ao bloqueio da 21-hidroxilase, observam-se:**

- a. 17-hidroxipregnenolona aumentada, cortisol normal, testosterona elevada.
- b. DHEA elevado, cortisol elevado, testosterona elevada.
- c. 17-hidroxiprogesterona elevada, cortisol baixo, testosterona elevada.
- d. 17-hidroxiprogesterona elevada, SDHEA elevado, cortisol elevado.
- e. FSH elevado e testosterona baixo.

**3. A exposição intraútero de androgênios em fetos geneticamente femininos após a 14ª semana pode levar:**

- a. À hipertrofia de clitóris.
- b. Ao fenótipo masculino.
- c. À agenesia de vagina.
- d. À formação de uretra masculina.
- e. À agenesia uterina.

Angela Maggio da Fonseca  
Jucilene Sales da Paixão Silva  
Marilene Alícia Souza  
Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

R.M.S., 14 anos de idade, parda, solteira, católica, estudante, procedente de Sergipe.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ausência de vagina.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com diagnóstico de hermafroditismo verdadeiro desde os primeiros meses de vida. Veio encaminhada de outro serviço para realizar “cirurgia e correção de ausência de vagina”. Refere que, ao nascer (parto cesariana), o sexo não foi definido. Foi examinada aos 8 dias de vida e verificou-se que apresentava boa atividade; não exibia nenhuma alteração fenotípica, exceto a genitália ambígua cuja descrição foi a seguinte: presença de pênis ou clitóris com aproximadamente 2 cm de comprimento, abertura da uretra em um só orifício circular de localização central, bolsa escrotal enrugada, pigmentada e bífida, com gônadas unilaterais à direita semelhantes a testículos com  $2 \times 1,5$  cm, móveis e de consistência endurecida. Realizou ultrassonografia em 7/6/1991, na qual foram observados os seguintes dados: útero em AVF de  $2,1 \times 2,2 \times 2,3$  cm – volume  $4,7 \text{ cm}^3$ ; ovário direito  $1,5 \times 1,7 \times 1,8$  – volume  $2 \text{ cm}^3$ ; e ovário esquerdo  $1,6 \times 1,8 \times 1,9$  – volume  $2,4 \text{ cm}^3$ . Com 1 ano de idade, foi submetida à gonadectomia (exame anatomopatológico – macroscopia: massa de tecido com formação tubular, medindo 3,5 cm de comprimento, vermelho-escura, 0,3 cm de diâmetro e mostrando em uma das extremidades um espessamento fibroso, edematoso, castanho claro. Diagnóstico histopatológico: ovotestis). Aos 4 anos de idade, fez clitoroplastia.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Gonadectomia com 1 ano de idade e clitoroplastia aos 4 anos. Declara não fazer uso de medicamentos e não ter alergias. A genitora nega uso de drogas (androgênios ou estrogênios) durante a gravidez ou em seu início e afirma que não houve intercorrências durante a sua evolução.

**Antecedentes familiares** Pai com hipertensão arterial sistêmica, avós com diabetes melito e dois primos com síndrome de Down.

**Antecedentes menstruais** Não menstruou.

**Antecedentes sexuais** Nega relações sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Ausentes.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 10 anos de idade.

**Antecedentes urinários** NDN.

**Antecedentes intestinais** Às vezes, apresenta ressecamento.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril, eupneica.
- Peso: 45,400 kg.
- Altura: 1,56 m.
- Envergadura: 1,54 m.
- PA: 12 × 18 mmHg.
- Temperatura: 36,3°C.
- Pulso: 80 ppm.

**Exame cardíaco** NDN.

**Exame pulmonar** NDN.

**Membros** NDN.



Ginecológico

- Mamas: Normodesenvolvidas para idade e sexo feminino, simétricas, flácidas, com papilas salientes e aréolas normopigmentadas. Sem abaulamentos ou retrações à inspeção estática ou dinâmica. Sem nodulações palpáveis. Linfonodos axilares e supraclaviculares não palpáveis. Expressão negativa.
- Abdome: Plano, flácido, ruídos hidroaéreos (RHA) + normais, indolor à palpação superficial e profunda, sem visceromegalia.
- OGE: Pilificação normal para sexo feminino e idade; pequenos lábios hipotróficos; à inspeção estática, nota-se orifício de cerca de 0,5 cm de diâmetro, que era difícil a identificação se o vestíbulo era vaginal ou uretral.
- OGI: Não foram realizados o exame especular e o toque vaginal.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Um dia após a data da primeira consulta, a paciente realizou os exames relacionados na Tabela 1. Seu tipo sanguíneo é: O, + Rh.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exames sanguíneos	Resultado	Valores de referência
Rubéola (UI/mL)	IgG = 233	Não reagente
Rubéola	IgM = < 0,6	< 0,6 – Não reagente
T3 (ng/dL)	183	72 a 214
T4 (mcg/dL)	10,1	4,5 a 12
T4 livre (ng/dL)	1	0,7 a 1,5
TSH (ug/L)	3,1	0,5 a 4,9
Estradiol (pg/dL)	7,5	1 a 30
FSH (mUI/mL)	2,3	Até 12
LH (mUI/mL)	3,1	Até 12
Glicose (mg/dL)	89	70 a 99
Androstenediona (ng/dL)	110	85 a 275
Sulfato de deidroepiandrosterona (mg/dL)	83	38 a 320
Testosterona (ng/dL)	18	9 a 83
17-alfa-hidroxiprogesterona (ng/dL)	140	Fase folicular 10 a 130 Fase lútea 100 a 480
Hemograma (g/dL)	Hb 14,2	
Hematócrito (%)	40,4	
Hemácias (mm³)	4.450.000	
Plaquetas	Normais	

**De imagem***UST*

Útero em AVF com 27,3 cm<sup>3</sup>, contornos regulares, eco endometrial de 6 mm, vagina com comprimento normal para a idade (5,6 cm), distância entre períneo e vagina de 1,5 cm. Ovário direito com 9,5 cm<sup>3</sup>; nota-se a presença de folículos.

*Meatografia*

No terço distal da uretra, há união com a vagina.

*Raio X de tórax/eletrocardiograma*

Sem alterações.

**Cariótipo**

46,XX. Cromatina sexual positiva.

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico etiológico**

- Hermafroditismo verdadeiro.

**TRATAMENTO**

Foi indicada a abertura do seio urogenital. Na cirurgia, observou-se a vagina normal e detectou-se a presença de colo do útero.

**EVOLUÇÃO**

Após 5 meses ocorreu a menarca. Aproximadamente 1 ano após a primeira consulta, a paciente apresentava-se bem, menstruando normalmente.

**COMENTÁRIOS**

O hermafroditismo verdadeiro (HV) é uma entidade rara caracterizada basicamente por ambiguidade sexual e genital e pela presença concomitante de gônadas do tipo testículo e ovário (ovotestis).

O HV pode cursar com genitália ambígua e seu diagnóstico exige a constatação histológica de tecido ovariano (folículos ou corpo *albicans*) e testicular (túbulos seminíferos, espermatogônias, espermatozoides). A simples presença de estroma fibroso não caracteriza ovário, assim como o encontro somente de células de Leydig não configura testículo. Na maior parte do mundo, o HV é uma causa rara de ambiguidade genital, variando de 2 a 10%.

A diferenciação morfológica desses indivíduos indica que as gônadas funcionam, o que é observado pela frequência de menstruações, bem como pelos exames laboratoriais que avaliam a função endócrina.



O exame citogenético é variável. A maioria das pacientes apresenta constituição cromossômica 46,XX (60% dos casos), e em apenas 10%, o cariótipo é homogêneo 46,XY ou há aberração estrutural do cromossomo Y; mosaicismos variados ou quimeras (46,XX/46,XY) respondem pelos 30% restantes dos casos. A grande questão pendente refere-se a como é possível haver diferenciação testicular em um indivíduo com cariótipo 46,XX e diferenciação ovariana em um indivíduo 46,XY.

A etiopatogenia é discutível, podendo ser admitida como oriunda de alterações genéticas de mosaicos ou translocações de genes determinantes da diferenciação gonadal. Além disso, mais recentemente, têm sido descritos genes autossômicos que podem interferir na diferenciação gonadal.

A investigação diagnóstica de hermafroditismo envolve ultrassonografia das gônadas, cariótipo em reação em cadeia da polimerase e exame histológico.

Como em todo o caso de ambiguidade genital, não há consenso no tratamento, devendo este ser, sempre que possível, realizado por equipe interdisciplinar, com abordagem holística do paciente e da família.

Em geral, o tratamento consiste basicamente na correção da genitália externa e interna para determinado sexo e, quando necessário, em hormonioterapia. A reposição hormonal adequada, quando necessária, deve ser realizada na época da puberdade.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Aaronson IA. True hermaphroditism: a review of 41 cases with observation on testicular histology and function. *Br J Urol* 1985; 57:775-9.
2. Alonso G, Pasqualini T, Besaniche J, Ruiz E, Chemes H. True hermaphroditism in a phenotypic male without ambiguous genitalia: an unusual presentation at puberty. *Horm Res* 2007; 68(5):261-4.
3. Andrade JGR, Martins RRS, Caldas D, Brasil J, Meirino ALA, Jung MP. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26(4):321-8.
4. Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA. Malformações genitais congênitas. São Paulo: Roca, 1993.
5. Berger-Zaslav AL, Mehta L, Jacob J, Mercado T, Gadi I, Tepperberg JG et al. Ovotesticular disorder of sexual development (true hermaphroditism). *Urol* 2009; 73(2):293-6.
6. Berhan Y, Lemma BE, Ergete W, Gemechu T. True hermaphroditism: very unusual type. *Ethiop Med J* 2004; 42(3):221-8.
7. Damiani D, Guedes DR, Setian N, Maciel-Guerra AT, Mello MP, Guerra Jr G. Hermafroditismo verdadeiro: experiência com 36 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(1):1-15.
8. Damiani D. O enigma da determinação gonadal. In: Setian N (ed.). *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. São Paulo: Sarvier, 2003. p.433-7.



9. Guerra Jr G, Damiani D. Hermafroditismo verdadeiro: diagnóstico e tratamento. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Sociedade Brasileira de Pediatria, 2004.
10. Guerra Jr G. Hermafroditismo verdadeiro. In: Maciel-Guerra AT, Guerra Jr G (eds.). Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. Barueri: Manole, 2002. p.53-7.
11. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. Eur J Pediatr 1994; 153:2-10.
12. Pires CR, Moura-Poli AH, Zanforlin FSM, Mattar R, Moron AF, Debs-Diniz AL. True hermaphroditism – the importance of ultrasonic assessment. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26(1):86-8.
13. Walker AM, Walker JL, Adams S, Shi E, McGlynn M, Verge CF. True hermaphroditism. J Pediatr Child Health 2000; 36:69-73.

## Questões

**1. Qual é o procedimento mais adequado para se chegar ao diagnóstico de hermafroditismo verdadeiro?**

- a. Ultrassonografia pélvica para a avaliação das gônadas.
- b. Dosagem de testosterona (total e livre) e androstenediona.
- c. Dosagem de testosterona (total e livre), androstenediona e ultrassonografia pélvica.
- d. Cariótipo leucocitário e cromatina sexual.
- e. Histologia das gônadas.

**2. Confirmado o quadro de hermafroditismo verdadeiro na criança, qual a melhor conduta?**

- a. Optar sempre pelo sexo feminino já na infância.
- b. Optar sempre pelo sexo masculino já na infância.
- c. Optar pelo sexo dominante na diferenciação dos caracteres sexuais e órgãos genitais já na infância.
- d. Optar pelo sexo feminino ou masculino apenas na puberdade.
- e. Não optar por nada e deixar a ordem judicial determinar.

**3. Como é caracterizado o hermafroditismo verdadeiro?**

- a. Ambiguidade genital com ovotestis.
- b. Ambiguidade genital com ovários normais.
- c. Ambiguidade genital com testículos normais.
- d. Fenótipo feminino com ovotestis.
- e. Fenótipo masculino com ovários normais.

Ana Maria Massad Costa

Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

S.N.R., 15 anos de idade, branca, solteira, natural e procedente de Juazeiro do Norte, CE.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Ausência de menstruação.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente foi trazida de sua cidade natal pela irmã, a fim de que recebesse atendimento médico, pois, até aquele momento, não havia apresentado menarca. A irmã referia ainda que S.N.R. não havia desenvolvido os caracteres sexuais secundários.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Paciente não apresenta queixas.

**Antecedentes pessoais** Nega alterações.

**Antecedentes familiares** Mãe e duas irmãs com menarca e ciclos menstruais regulares. A irmã mais velha também apresentou quadro de amenorreia primária. Avó materna com hipertensão arterial sistêmica e avô paterno com cardiopatia.

**Antecedentes ginecológicos** Ausência de menarca e de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Pubarca aos 13 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Não iniciou atividade sexual.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral.
- Peso: 65 kg.
- Altura: 1,73 m.
- Envergadura: 1,80 m.
- IMC: 21,71 kg/m².
- PA: 120 × 64 mmHg.
- Sem sinais de hirsutismo ou acne.
- Aumento de massa muscular.

**Ginecológico**

- Mamas: Ausência de desenvolvimento mamário. Complexo areolopapilar sem alterações (estádio de Tanner M1).
- Abdome: Sem alterações significativas.
- Inspeção vulvar: Pilificação estágio 3 de Tanner (P3), formações vestíbulo-labiais alteradas, sem caracterização de grande ou pequeno lábio, com fusão no seu terço inferior; ausência de vagina. Presença de falo com 8,0 × 3,4 cm e uretra com posicionamento.
- Toque vaginal: Não realizado.

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (UI/L)	4,5	Até 12
LH (UI/L)	2,9	Até 12
17-hidroxiprogesterona (ng/dL)	2,3	2 a 5
Androstenediona (ng/dL)	170	25 a 220
Testosterona total (ng/dL)	308	9 a 83
Testosterona livre (ng/dL)	144	2,4 a 45
Diidrotestosterona (ng/dL)	0,07	5 a 25
SDHEA (ng/dL)	254	38 a 320

Durante o exame clínico, a paciente foi questionada sobre as alterações na genitália externa e referiu que, após os 13 anos de idade, houve crescimento súbito do falo e au-



mento considerável de massa muscular. Além dessas alterações, S.N.R. queixou-se também de mudança no timbre da voz.

EXAMES COMPLEMENTARES

De imagem

Ultrassonografia pélvica

Ausência de útero, gônadas não visualizadas.

Cariótipo

46,XY.

Tabela 2 Teste de estímulo com HCG

Exame	Resultado
Testosterona total (ng/dL)	664
Diidrotestosterona (ng/dL)	0,14

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia primária – desordem do desenvolvimento sexual 46,XY.

Diagnóstico etiológico

- Insensibilidade completa aos androgênios.
- Insensibilidade parcial aos androgênios.
- Deficiência de 5-alfa-redutase.

TRATAMENTO

Avaliação e acompanhamento psicológico para determinação do sexo psicossocial e subsequente intervenção cirúrgica.

COMENTÁRIOS

Diferenciação da genitália externa

Na 6ª semana de gestação, a genitália externa constitui-se de um tubérculo genital, de seio urogenital e, lateralmente, de duas pregas labioescrotais. Diferentemente da genitália interna, onde coexistem dois sistemas independentes, a genitália externa pode ser considerada neutra, com ampla capacidade de diferenciação, dependendo do estímulo hormonal que ocorrerá na vida intrauterina.

É a presença de androgênio produzido pelas células de Leydig que desencadeia, por volta da 9ª semana de gestação, o início da diferenciação da genitália externa. O tubérculo genital forma o pênis, as pregas labioescrotais se fundem originando a bolsa escrotal. O seio urogenital dá origem à uretra peniana. Todo esse processo é concluído ao redor da 14ª semana de vida intrauterina. Para que esse processo seja completo, as células dessa região devem converter testosterona em diidrotestosterona (DHT), por meio da ação de uma enzima denominada 5-alfa-redutase.

A falta dessa enzima, seja em sua concentração ou em sua atividade, leva a um quadro de hipospádia grave, denominado de hipospádia pseudovaginal perineoescrotal. A grande diferença entre esse tipo de distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY e as outras formas de feminilização testicular incompleta é que, na puberdade, ocorre a virilização, pois a produção de testosterona é normal, bem como a capacidade de ligação ao seu receptor e a subsequente ativação molecular.

Ao nascimento, a genitália é ambígua, ou seja, há hipospádia, fusão das formações labioescrotais e depressão no períneo sugestiva de vagina. É importante ressaltar que não existe nenhum desenvolvimento dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos); verifica-se a presença de vesícula seminal, ducto deferente, epidídimo, testículo (intra-abdominal) e próstata rudimentar.

Essa alteração enzimática deve-se a uma mutação nos genes *SRD5A1* e *SRD5A2*, sendo a segunda de maior relevância.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Acién P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod* 1992; 7:437-45.
2. Auchus RJ. The backdoor pathway to dihydrotestosterone. *Trends Endocrinol Metab* 2004, Nov; 15(9):432-8.
3. Baracat E, Lima GR, Brunoni D. Gênese de órgão da reprodução: estados intersexuais. In: *Ginecologia endócrina*. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 1995. p.179-95.
4. Ghayee HK, Auchus RJ. Clinical implications of androgen synthesis Via 5 alpha-reduced precursors. *Endocr Dev* 2008; 13:55-66.
5. Goodfellow P, Darling S. Genetics of sex determination. *Development* 1988; 102:251-8.
6. Hashimoto R. Development of the human Müllerian duct in the sexually undifferentiated stage. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 272:514-9.
7. Sinisi A, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:23-8.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Abnormal puberty and growth problems. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7.ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 381-420.

## Questões

**1. A hipospádia pseudovaginal perineoescrotal é relacionada:**

- a. À insensibilidade completa aos androgênios.
- b. À insensibilidade parcial aos androgênios.
- c. À disgenesia gonadal.
- d. Ao hermafroditismo verdadeiro.
- e. À deficiência de 5-alfa-redutase.

**2. Qual é o melhor procedimento para se chegar ao diagnóstico?**

- a. Exame clínico.
- b. Dosagens hormonais.
- c. Teste de estímulo com hCG.
- d. Teste de estímulo com ACTH.
- e. Teste de estímulo com GnRH.

**3. Como proceder em casos como este?**

- a. Introduzir terapia estrogênica.
- b. Introduzir terapia estroprogestativa.
- c. Realizar gonadectomia.
- d. Solicitar atendimento psicológico e instituir seguimento multidisciplinar.
- e. Aguardar o término da adolescência para observar a evolução do caso.





Vicente Renato Bagnoli  
Angela Maggio da Fonseca  
Wilson Maça Yuki Arie  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

M.L.P., 45 anos de idade, parda, casada, dona de casa, procedente de Maracaí, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Irregularidades menstruais há 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Ciclos menstruais normais até março de 2005, quando passou a apresentar atraso ou adiantamento da menstruação de 4 a 5 dias. Observou que nos 3 meses anteriores à primeira consulta, além de sofrer uma piora dessas alterações, passou a ter fluxo menstrual mais prolongado (8 a 9 dias), em quantidade maior que o habitual e com coágulos. Nesse período, procurou atendimento em pronto-socorro e foi medicada, mas não recorda o nome do remédio prescrito. Não apresentou melhora do sangramento e passou a ter cólicas, que desapareceram no último ciclo, quando deixou de utilizar o medicamento. Até a ocasião da primeira consulta, não havia realizado exames complementares.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Incontinência urinária aos grandes esforços, dores nos membros inferiores e necessidade de uso de óculos para leitura.

**Antecedentes pessoais** Hipotireoidismo, que trata com tetraiodotironina (112 mcg/dia); alergia crônica e varizes de membros inferiores.

**Antecedentes familiares** Mãe portadora de hipertensão arterial; pai sofreu isquemia cerebral com sequelas, e avó com câncer de mama tratado aos 56 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 11 anos de idade; amamentou três filhos, cada um por 5 meses, sem queixas.

**Antecedentes pilossebáceos** NDN.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação aos 20 anos de idade, quando se casou; informa manutenção da vida sexual com o mesmo parceiro, com libido diminuída nos últimos 2 ou 3 anos, mas sem comprometimento do orgasmo. O esposo fez vasectomia após o nascimento do último filho. Relata o uso de contraceptivo hormonal oral entre as gestações.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos normais sem intercorrências; amamentou os três filhos por 5 meses. Último parto há 16 anos.

Índice Menopausal de Kupperman (IMK): Os diferentes sintomas que caracterizam esse índice são utilizados para quantificar as manifestações clínicas das mulheres climatéricas e, no caso dessa paciente, foram observados apenas parestesia (2), nervosismo (2), cefaleia (1), palpitação (1) e formigamento (1), totalizando IMK 7, que é considerado leve e sem maior relevância até o momento.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 80 kg.
- Altura: 1,56 m.
- IMC: 32,1 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 13 × 9 mmHg.
- CA: 90 cm.
- CQ: 94 cm.
- Relação CA/CQ: 0,95.
- Pele e sistema pilossebáceo: NDN.
- Pescoço: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas; aréolas e papilas pigmentadas; sem abaulamento ou retrações; parênquima normal, expressão negativa; axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Obesidade androide, sem assimetrias; palpação e percussão, nada digno de nota.



- OGE: compatíveis com sexo e idade. A manobra de Valsalva indicou procidência discreta da parede vaginal anterior, sem incontinência urinária. No exame especular, observaram-se colo epitelizado e presença de secreção branca grumosa. Ao toque, vagina pérvia para 4 cm, rugosidade normal, útero em medioversoflexão com volume, consistência e superfície com características normais.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames descritos a seguir foram solicitados à paciente na ocasião da primeira consulta e analisados em retorno após 2 meses.

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica transvaginal*

Útero em MVF, medindo  $8,6 \times 3,8 \times 6$ ; volume de  $104 \text{ cm}^3$ ; miométrio homogêneo, sem nódulos; endométrio regular, com 5,8 mm de espessura; ovário direito  $2,4 \times 1,0 \times 2$ , volume de  $2,8 \text{ cm}^3$ ; ovário esquerdo  $2,8 \times 1,4 \times 1,4$ , volume de  $3 \text{ cm}^3$ .

#### *Colpocitologia oncótica*

Amostras de material da exocérvice e da endocérvice satisfatórias; exame negativo para células neoplásicas; esfregaço hipoestrogênico, inflamatório; presença de hifas.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Disfunção menstrual.
- Síndrome do climatério.

### Diagnóstico etiológico

- Disfunção menstrual orgânica.
- Sangramento disfuncional do endométrio (SDE).

## DIAGNÓSTICO

Disfunção menstrual do climatério e SDE.

## CONDUTA

As características clínicas e laboratoriais dessa paciente conduziram ao diagnóstico referido (SDE) e a conduta adotada consistiu em tratá-la com progestagênio (acetato de noretindrona), 10 mg/dia, nos 12 últimos dias do ciclo. Ao mesmo tempo, a paciente foi orientada a adotar dieta redutora de colesterol, praticar atividade física e iniciar perda de peso. Foi-lhe solicitado ainda realizar densitometria óssea, mamografia e ultrassonografia das mamas, exames que haviam sido pedidos na primeira consulta, e retornar em 3 meses para a avaliação dos resultados, da resposta ao tratamento e do novo perfil lipídico.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	10,32	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	6,21	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	89	22 a 215
Progesterona (ng/dL)	Não estável	400 a 2.000
Prolactina (ng/mL)	8,3	2,0 a 15,0
Testosterona total (ng/dL)	40,7	14,0 a 98,0
Testosterona livre (pg/mL)	4,5	1,85 a 16,8
Androstenediona (ng/mL)	3,0	0,4 a 2,7
SDHEA (ng/mL)	809,0	620 a 6.150
T4 Livre (ng/dL)	1,2	0,7a 1,5
TSH (uU/mL)	2,9	0,45 a 4,5
Colesterol total (mg/dL)	209,0	< 200
LDL-colesterol (mg/dL)	100,0	< 100
HDL-colesterol (mg/dL)	87,0	> 40
VLDL-colesterol (mg/dL)	22,0	< 30
Triglicérides (mg/dL)	110,0	< 150
Glicose (mg/dL)	98,0	75 a 99

**Retorno 1** Após 7 meses, a paciente retornou e referiu ter normalizado os ciclos menstruais, sendo que a última menstruação havia ocorrido poucos dias antes da consulta, com duração de 5 dias e em quantidade normal. O IMK apresentou-se inalterado. No exame físico, constatou-se PA 12 × 8 mmHg, peso de 70 kg, e demais aspectos NDN. Os exames complementares apresentaram os seguintes resultados:

Densitometria óssea	BMI	(Z)	(T)
Coluna vertebral (L1-L4)	1,138 g/cm²	+ 1,66	+ 0,83
Fêmur total	0,989 g/cm²	+ 0,73	+ 0,12

- Mamografia/ultrassonografia: Mamas densas, sem nódulos, microcalcificações ou assimetrias; axilas NDN; na ultrassonografia, observa-se tecido glandular normal disposto simetricamente BI-RADS® II.
- Perfil lipídico: CT 157 (colesterol total); HDL 76 (fração lipoproteica de alta densidade); LDL 76 (fração de colesterol de baixa densidade); triglicérides 107.



## CONDUTA

A resposta clínica favorável, a melhora nos níveis de colesterol e triglicérides, a redução do peso, bem como os resultados satisfatórios da densidade mineral óssea e das imagens das mamas, levaram à conclusão de que o diagnóstico de SDE está correto, bem como a conduta, sendo então mantidas a medicação e as orientações gerais até o próximo retorno, em 12 meses.

**Retorno 2** Após 4 meses, sem hora agendada, a paciente procurou o Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério, por estar sangrando em pequena quantidade praticamente quase todos os dias há 3 meses – mesmo tomando Primolut-Nor®, 12 dias por mês – e por estar sentindo calores e outros sintomas desagradáveis.

O IMK mostrou os seguintes sintomas e respectivos valores: sintomas vasomotores (12), parestesia (4), insônia (4), nervosismo (4), melancolia (2), cefaleia (2), palpitação (3), totalizando 31, pontuação que caracteriza manifestações acentuadas de hipogonismo da síndrome do climatério. Ao exame físico geral, peso de 68 kg, PA 12 × 8, com bom estado geral, sem alterações. Com o exame ginecológico, constataram-se mamas normais, assim como órgãos genitais externos e internos com características normais para sexo e idade. O caso foi discutido em reunião, e com base nas queixas e sendo os exames laboratoriais e morfológicos ainda válidos, optou-se por iniciar um tratamento hormonal cíclico, com estrogênio conjugado 0,625 mg/dia, durante 21 dias por mês, e acetato de medroxiprogesterona 5,0 mg/dia, durante 12 dias por mês, assim como manter as recomendações anteriores e, após 4 meses, repetir os exames necessários e agendar o retorno.

## EVOLUÇÃO

A paciente retornou quase 1 ano após a última visita, justificando a demora pela dificuldade em realizar os exames. Do ponto de vista clínico, a paciente está bem, menstruando a cada 26 a 27 dias, por 3 dias, em pequena quantidade; apresentou melhora acentuada dos sintomas e da qualidade de vida. O IMK revelou: sintomas vasomotores (4), parestesia (2), melancolia (1), palpitação (1), totalizando 8, isto é, um estado praticamente assintomático. O exame físico geral e o exame ginecológico nada mostraram de relevante. A mamografia e a ultrassonografia das mamas estão inalteradas com BI-RADS® II; já a ultrassonografia pélvica transvaginal, realizada 7 dias após o término da menstruação, indicou volume uterino de 89 cm<sup>3</sup>, endométrio regular com 4,8 mm, ovário direito com volume de 2 cm<sup>3</sup> e esquerdo com 1,8 cm<sup>3</sup>. A dosagem do colesterol total e frações, assim como de triglicérides normais, foi semelhante às dosagens anteriores. A conduta foi mantida e a paciente foi instruída a realizar retornos a cada 6 meses, para monitoração clínica e laboratorial.



## COMENTÁRIOS

As irregularidades menstruais são comuns nas diferentes faixas etárias da vida da mulher, mas, sem dúvida, a grande diferença está nas etiologias predominantes em cada uma delas. No período do climatério, as disfunções do tipo hemorragia uterina disfuncional são as mais frequentes, e nem sempre de fácil controle. O caso descrito neste capítulo constitui um exemplo ilustrativo, pois essa mulher eumenorreica passa a apresentar alterações no seu ciclo menstrual, incômodas para ela, mas que não despertaram a atenção nem motivaram maiores investigações por parte do profissional que a atendeu inicialmente, que apenas a medicou, provavelmente com ocitócicos, sem procurar esclarecer a causa do sangramento. Deve-se destacar que essa postura é relativamente frequente e perigosa, pois na faixa etária de 40 a 50 anos de idade, existem diversas causas orgânicas de sangramento genital que necessitam ser pesquisadas, tais como o carcinoma do endométrio, hiperplasia adenomatosa e pólipos, e que merecem tratamento diferenciado.

A fisiopatologia do climatério explica o porquê desses sangramentos anormais, isto é, com a redução progressiva da reserva folicular ovariana, ocorrem mudanças na esteroidogênese, inicialmente ciclos com insuficiência lútea, que evoluem para ciclos anovulatórios e hipoestrogenismo em graus variados, que, sem dúvida, é o maior responsável por grande parte desses sangramentos e sobretudo pelas manifestações clínicas do climatério, das quais as vasomotoras, a parestesia, a insônia e outras causam grande desconforto à mulher. Com essas informações, é possível orientar a melhor maneira de tratá-los de forma segura, restabelecendo o bem-estar da paciente.

O diagnóstico de SDE é sugestivo quando os exames clínico e ginecológico apresentam-se normais, mas é feito obrigatoriamente por exclusão, o que exige a realização de exames complementares.

As dosagens hormonais contribuem, mas não são indispensáveis; mais necessários são os exames de imagem, como a ultrassonografia pélvica e transvaginal, que permitem diagnosticar ou excluir patologias orgânicas, como mioma do útero, adenomiose, neoplasias do ovário e alterações endometriais, como pólipos e neoplasias.

Atualmente, a histeroscopia é um procedimento de grande valor na avaliação do endométrio, indicada nos casos de sangramento uterino não esclarecido ou irregularidade endometrial na mulher que ainda menstrua, ou de espessamento de 6 mm ou mais na pós-menopausa, em ambas as condições podendo afastar fatores orgânicos e confirmar o diagnóstico de SDE.

O tratamento da SDE na mulher climatérica deve ser individualizado, podendo ser feito com anti-inflamatórios não hormonais quando houver apenas hipermenorragia; progestagênios na segunda fase do ciclo quando houver evidências de insuficiência lútea; ciclos com estrogênio e progestagênio quando já houver ciclos anovulatórios e sintomas de hipoestrogenismo, como mostra a evolução do caso apresentado neste capítulo. Contudo, muitas vezes, nenhuma dessas medidas conduz a resultados satisfatórios, sendo necessárias condutas mais agressivas, como a ablação endometrial ou mesmo a histerectomia.

Por fim, deve-se ressaltar que a SDE é diagnóstico de exclusão e apresenta resultados satisfatórios, desde que o diagnóstico seja correto e o tratamento clínico, adequado. No entanto, se não houver sucesso, indica-se o tratamento cirúrgico, uma vez que essas mulheres não necessitam mais preservar a fertilidade nem o útero.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Alanis FJ, Martinez GM, Mata MP. Hysteroscopy findings in patients with postmenopausal bleeding. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75(5):253-8.
2. Ariê WMY, Fonseca AM, Bagnoli VR et al. Produção perimenopáusica de estrogênios. In: Tratado de ginecologia. Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
3. Margarido PFR, Bagnoli VR. Etiopatogenia do climatério. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
4. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:736-41.
5. Motta EV. Sangramento uterino anormal. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Ginecologia endócrina. São Paulo: Roca, 2004.
6. Pasqualotto EB, Fonseca AM. Hemorragia uterina disfuncional. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
7. Safonov AV, Urmancheeva AF. Ultrasound and hysteroscopic assessment as component of diagnosis of genital tumors in women with menopausal bleeding. *Vopr Onkol* 2006; 51(4): 480-4.
8. Visnovsky J, Zubor P, Galo S, Klobusiaková D, Fiolka R, Kajo K. Validity of hysteroscopy in clinical setting: single centre analysis of 605 consecutive hysteroscopies. *Ceska Gynekol* 2008; 73(6):365-9.



## Questões

### 1. O sangramento genital anormal na mulher climatérica:

- a. É frequente e, em geral, trata-se de sangramento disfuncional do endométrio (SDE) causado pela esteroidogênese alterada, determinada pela falência progressiva da população folicular.
- b. É uma manifestação bastante rara e causada por miomas subserosos.
- c. A hemorragia genital é sempre causada por causas orgânicas.
- d. É uma manifestação clínica, em geral, causada por contraceptivos hormonais.
- e. Não tem importância clínica.

### 2. O diagnóstico de SDE no climatério é feito:

- a. Mediante dosagens hormonais, ultrassonografia pélvica por via abdominal e curetagem de prova.
- b. Exames complementares são dispensáveis, pois bastam a história e o exame ginecológico sem anormalidades.
- c. O diagnóstico é de exclusão, orientado pela história, exame físico e ginecológico sem alterações, e, entre os exames complementares, os mais úteis são a ultrassonografia pélvica e transvaginal e, em casos indicados, a histeroscopia.
- d. O exame físico e o ginecológico sem anormalidades e as dosagens hormonais sugerindo climatério são suficientes para o diagnóstico.
- e. Apenas pela ultrassonografia pélvica.

### 3. O tratamento do sangramento da SDE na mulher climatérica tem como objetivos:

- a. Controlar o sangramento e os sintomas concomitantes, como cólicas, e prevenir a menopausa.
- b. Controlar o sangramento, estabilizar hematócrito e condições gerais e tratar sintomas concomitantes, como cólicas e manifestações do hipoestrogenismo.
- c. Estabilizar distúrbios hidroeletrólíticos, repor ferro e controlar o sangramento.
- d. Repor ferro, controlar a hemorragia e melhorar o estado geral.
- e. Diminuir os sintomas vasomotores.



Juliana Antunes Valente Rodrigues

Angela Maggio da Fonseca

Maria Hermínia Alegre Arie

Georges Fassolas

Vicente Renato Bagnoli

## IDENTIFICAÇÃO

I.A.C.S., 37 anos de idade, branca, casada, dona de casa, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente deseja fazer o acompanhamento de hiperprolactinemia diagnosticada há 17 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Relata que, aos 20 anos de idade, por apresentar irregularidade na menstruação, procurou um médico que ao exame de expressão de mamas observou que ela apresentava galactorreia. Após a realização de exames laboratoriais, constatou-se o diagnóstico de hiperprolactinemia. A paciente começou então a fazer uso de bromoergocriptina, 2,5 mg/dia, para regularizar as menstruações. Casou-se aos 21 anos de idade e, em uso da bromoergocriptina, engravidou aos 23 anos de idade. O médico suspendeu a medicação e a gravidez transcorreu sem anormalidades, evoluindo para parto normal a termo. Amamentou durante 6 meses e depois, por orientação do médico, retomou o uso da bromoergocriptina e iniciou a contracepção com camisinha. Posteriormente, parou de utilizar a camisinha e engravidou pela segunda vez, suspendendo a medicação. Após a gestação, que evoluiu sem intercorrências para outro parto normal, a paciente amamentou por 8 meses. Com a avaliação de um profissional de outro convênio, foi solicitada a tomografia da sela túrcica, que mostrou infradesnívelamento à esquerda (*sic*); a dosagem de bromoergocriptina foi então aumentada para 5 mg/dia, e como os níveis de prolactina abaixavam, a dose foi aumentada, em seguida, para 7,5 e, depois, para 10 mg/dia. Não obtendo resposta, a paciente foi encaminhada para o Am-

bulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sem nenhum dos exames, pois todos ficaram com o médico.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Doenças próprias da infância. Nega antecedentes clínicos ou cirúrgicos. Nega tabagismo e alcoolismo.

**Antecedentes familiares** Mãe morreu de acidente vascular cerebral (AVC) e era hipertensa e diabética.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. No início, os ciclos eram alongados com intervalos variando entre 40 e 60 dias, com duração de 4 ou 5 dias e volume normal. Com o início do uso da bromoergocriptina, os ciclos tornaram-se mais regulares.

**Antecedentes pilossebáceos** NDN.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 11 anos de idade; mastodínea discreta; descarga papilar desde os 18 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Iniciou atividade sexual aos 21 anos de idade e mantém, em geral, uma frequência de duas vezes por semana, com libido e orgasmo normais; realiza a contracepção com camisinha.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações e dois partos normais, sem intercorrências; amamentou os dois filhos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, afebril.
- FC: 84 bpm.
- PA: 120 × 75 mmHg.
- Peso: 54,750 kg.
- Altura: 1,63 m.
- CA: 70 cm.
- Cabeça, pescoço e tórax: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Volume médio, sem retrações ou abaulamentos; à palpação, o tecido é homogêneo, sem nódulos ou espessamentos; cavos axilares e regiões supra e infraclaviculares



sem nódulos. À expressão mamária, observou-se a saída de secreção leitosa por ambas as papilas, em quantidade pequena.

- Abdome: Plano, móvel com a respiração, sem abaulamentos ou retrações; indolor à palpação superficial e profunda, não sendo palpáveis tumorações ou visceromegalias. Timpânico à percussão. Não se palpam nódulos nas regiões inguinais.
- OGE: Pilificação normal para sexo e idade. Formações labiais glandulares e labiais normais; rima vulvar entreaberta; ao esforço, descida discreta das paredes vaginais anterior e posterior.
- OGI: No exame especular, observa-se colo epitelizado com ovário esquerdo (OE) em fenda transversa, muco claro, finlante em quantidade moderada, condizente com a fase folicular do ciclo menstrual. Ao toque, vagina pérvia para dois dedos, folgada, com elasticidade e rugosidade normais. Fundos de sacos livres. Corpo uterino em retroversoflexão de 2º grau, móvel, piriforme, de consistência elástica e volume normal. Anexos não palpáveis.

## CONDUTA

A hiperprolactinemia refratária ao tratamento com bromoergocriptina pode ser causada por um prolactinoma. Para elucidação do caso, foram solicitadas radiografia simples e tomografia computadorizada de sela túrcica, além de dosagem da prolactina. Em razão da frequente associação da hiperprolactinemia com a síndrome dos ovários policísticos, foram solicitadas as seguintes dosagens hormonais: FSH, LH, testosterona total, androstenediona e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). Como a hiperprolactinemia pode ser causada pelo hipotireoidismo primário, foram solicitadas as dosagens do TSH e do T4 livre. Pelo fato de a paciente estar no climatério, foram solicitados glicemia, colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides, além da mamografia e da densitometria óssea. A medicação e a dosagem (bromoergocriptina, 2,5 mg, por via oral, 4 comprimidos/dia) foram mantidas até o retorno seguinte.

## COMENTÁRIOS DO DIAGNÓSTICO

A prolactina (PRL) é um hormônio peptídico pertencente à família dos hormônios somatomamotróficos estruturalmente similares, que inclui, além da PRL, o hormônio de crescimento e o lactogênio placentário. O gene responsável por sua biossíntese está localizado no cromossomo 6, e sua expressão ocorre em diversos órgãos, como nos lactotrófos da hipófise e no endométrio decidualizado. A PRL é secretada principalmente nos lactotrófos da porção posterolateral da adenoipófise, região preferencial dos prolactinomas. A expressão do gene da PRL na adenoipófise é regulada pelo fator de transcrição, o PIT 1. O controle neuroendócrino da PRL hipofisária ainda não está totalmente esclarecido e depende de fatores inibidores e de fatores estimuladores hipotalâmicos, além de complexas interações com neurotransmissores e neuromoduladores. O controle hipotalâmico sobre a secreção da PRL é predominantemente restritivo, e o principal mediador dessa inibição é a dopamina (DA), ao passo que o fator liberador mais importante



é o da tireotrofina. A PRL é liberada em pulsos que obedecem a um ciclo circadiano; nos indivíduos jovens, ocorrem de 13 a 14 picos por dia com intervalos interpulsos de 3 a 5 minutos, e os picos séricos da PRL ocorrem durante o sono, entre as 3 e 5 horas da madrugada e o nadir, por volta das 10 horas da manhã.

A PRL circula em diferentes formas. A PRL pequena (*small*), com PM de 23.000 Da, corresponde ao monômero da PRL e tem alta afinidade pelo receptor e grande bioatividade; constitui 80 a 90% da PRL circulante; sua forma glicosilada, com PM de 25.000 Da é menos ativa que a forma não glicosilada e constitui 20 a 30% da PRL total. Já a PRL grande (*big*), com PM de 50.000 Da, é a forma dimérica e constitui 8 a 20% da PRL circulante. Por fim, a PRL muito grande (*big big*) possui PM acima de 100.000 Da e constitui cerca de 1 a 5% da PRL circulante em indivíduos normais. As prolactinas *big* e *big big* têm menor afinidade pelo receptor e diminuição acentuada da bioatividade. Podem representar precursores ou pré-hormônios da PRL e são agregados ou polímeros da forma pequena. A forma *big big*, também denominada de macroprolactina, é heterogênea e formada por complexos de formas monoméricas ou pela PRL ligada a proteínas, como imunoglobulinas do tipo IgG (autoanticorpos antiprolactina, que estão presentes nos soros de 16% das pacientes com hiperprolactinemia idiopática). Embora a natureza da macroprolactina não seja clara, admite-se que a sua formação ocorra após a secreção da PRL monomérica.

O receptor da PRL pertence à superfamília dos receptores das citocinas; é destituído de capacidade catalítica intrínseca, e sua ativação ocorre por dimerização após a ligação com a PRL. Os receptores da PRL foram encontrados em diversos órgãos e tecidos, o que está de acordo com as mais de 300 diferentes funções biológicas exercidas pelo hormônio. A PRL tem múltiplas ações nas células-alvo, incluindo proliferação, diferenciação, morfogênese e transporte de íons, e exerce importantes papéis, por exemplo, na função reprodutora, na resposta imune, nas modificações do comportamento, na lactogênese, na modulação da esteroidogênese e na regulação do líquido amniótico.

A prevalência da hiperprolactinemia na população geral é de 0,4%, sendo considerada o transtorno endócrino mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário. Apesar de sua causa mais comum ser o uso de medicamentos, a hiperprolactinemia tem como segunda causa os tumores hipofisários. A hiperprolactinemia é a causa mais frequente de esterilidade ovariana, sendo responsável por 8 a 33% dos ciclos anovulatórios e por 15% das amenorreias secundárias, das quais um terço é causada por prolactinomas.

Os níveis séricos da PRL estão aumentados em diversas situações fisiológicas, como gravidez, amamentação, estresse, manipulação mamária, coito, sono, exercício físico e período neonatal, sem que essas situações sejam patológicas, não devendo ser, por isso, consideradas como verdadeiras hiperprolactinemias. No entanto, ainda é válida a classificação das hiperprolactinemias em 1, fisiológicas; 2, farmacológicas; e 3, patológicas.

Arie et al. classificaram as causas patológicas da hiperprolactinemia em: 1, centrais; 2, doenças endócrino-metabólicas; 3, neurogênicas; e 4, idiopáticas ou funcionais.



- 1, centrais: a hiperprolactinemia pode ser causada por:
  - Doenças hipotalâmico-hipofisárias;
  - Tumores, como o craniofaringioma e os cistos da bolsa de Rathke;
  - Doenças infiltrativas, como a sarcoidose e o granuloma eosinofílico;
  - Distorções do hipotálamo ou da haste hipofisária causadas por entidades como a síndrome da sela túcica vazia e a hipofisite linfocitária;
  - Alterações nos mecanismos que controlam a secreção de prolactina pela desinibição da liberação tônica da dopamina, atuando nos lactotrófos hipofisários.

A hiperprolactinemia também é encontrada na pseudociese, na ressecção da haste hipofisária, nas irradiações cerebrais, etc. Qualquer processo selar ou parasselar que comprima a haste hipofisária e interfira com a inibição tônica da dopamina pode levar à hiperprolactinemia. Entre as alterações centrais, os adenomas hipofisários são as causas mais importantes de hiperprolactinemia. Esses tumores compreendem 10 a 15% de todos os tumores intracranianos nos adultos e são raros nas crianças e adolescentes, com menos de 8,5% ocorrendo antes dos 20 anos de idade. São encontrados em 10 a 20% das autópsias e ressonâncias magnéticas aleatórias, mas seu reconhecimento clínico é pouco comum, sendo diagnosticado em 200 casos por 1 milhão de pessoas ou 15 novos casos anuais por milhão. No passado, os adenomas hipofisários eram classificados por sua aparência histológica: cromóforo, eosinófilo e basófilo. Atualmente, eles são classificados por análises imuno-histoquímicas de fragmentos tumorais, mas como nem todos têm indicação para exérese, do ponto de vista prático, são classificados pelo tipo de hipersecreção:

- 1, adenomas somatotróficos, responsáveis pela acromegalia;
- 2, corticotróficos, pela doença de Cushing;
- 3, tireotróficos, por hipertireoidismo;
- 4, lactotrófos, por hiperprolactinemia;
- 5, não funcionantes.

Cerca de 26 a 30% dos tumores hipofisários são adenomas clinicamente não funcionantes, e a maioria detectada é macroadenoma, pelos “efeitos de massa” que provoca. Qualquer tumor hipofisário não produtor de PRL pode causar hiperprolactinemia, é o chamado pseudoprolactinoma, pois provoca hiperprolactinemia secundária (habitualmente entre 40 e 80 ng/mL), ao comprimir a haste hipofisária. A compressão da haste hipofisária impede o fluxo inibidor da dopamina para os lactotrófos da adenoipófise, fazendo com que os níveis da prolactina aumentem. Dos adenomas hipofisários, os prolactinomas são os mais frequentes e têm como manifestações a amenorreia, a galactorreia e o hipogonadismo. Subdividem-se em microprolactinomas (até 1 cm de diâmetro) e macroprolactinomas (maiores que 1 cm) e podem causar alargamento da sela túcica, além de promoverem potencial para extensão parasselar e supresselar, com consequente hipopituitarismo, alterações dos campos visuais e déficit neurológico. Foram descritos em indivíduos de 2 aos 80 anos de idade e são encontrados em 10 a 30% das autópsias. Aproximadamente 40% causam amenorreia e galactor-



reia. Raramente são malignos e exibem crescimento muito lento, podendo regredir de maneira espontânea. Muito se tem discutido a respeito da patogênese do prolactinoma; acredita-se que os estrogênios exerçam um papel importante como desencadeante ou causador direto dessas neoplasias. A história prévia de uso de anticoncepcionais orais em mulheres com prolactinomas comprovados cirurgicamente é registrada em 60 a 70% dos casos. Os níveis séricos de PRL estão entre 100 e 200 ng/mL nos microprolactinomas; entre 200 e 1.000 ng/mL nos tumores com 1 a 2 cm, e acima de 1.000 ng/mL nos tumores acima de 2 cm. Por outro lado, nos adenomas não produtores de prolactina, os níveis séricos de PRL usualmente são menores do que 100 ng/mL.

O macroprolactinoma, assim como qualquer macroadenoma hipofisário, pode causar o chamado “efeito de massa”, do qual são exemplos o hipopituitarismo, os defeitos nos campos visuais (compressão do quiasma óptico) e a cefaleia.

- 2, doenças endócrino-metabólicas: O hipotireoidismo primário é associado ao aumento nos níveis de PRL em 40% das pacientes e envolve o aumento da produção de terapia de reposição hormonal (TRH), sensibilidade dos lactotrófos à TRH e, possivelmente, aumento do peptídeo vasointestinal ativo (VIP). O hipotireoidismo de longa duração pode levar a alterações da sela túrcica, sendo, às vezes, erroneamente diagnosticado no estudo radiológico como prolactinoma. O tratamento com tiroxina normaliza os níveis de PRL e o volume hipofisário. A hiperprolactinemia ocorre na maioria das mulheres com doença renal terminal e em muitas mulheres com graus mais discretos de insuficiência renal. A hiperprolactinemia não é revertida com a hemodiálise, mas melhora com o sucesso do transplante renal. A síndrome dos ovários policísticos é acompanhada de hiperprolactinemia em até 26% dos casos, mas não se sabe se uma é causa da outra ou se são apenas coincidentes.
- 3, causas neurogênicas: Nas lesões da parede torácica, pode haver hiperprolactinemia por via neurogênica, como ocorre no herpes zóster, nas mastectomias e nas queimaduras. A estimulação excessiva dos mamilos durante o ato sexual é outra causa de hiperprolactinemia pelo mesmo mecanismo.
- 4, causas idiopáticas ou funcionais: A hiperprolactinemia idiopática ou funcional é frequente e caracteriza-se por níveis anormais de PRL, sem causa justificada para esse aumento, podendo representar regulação hipotalâmica anormal dos lactotrófos ou constituir o estado inicial de um prolactinoma, ainda não detectável. Alguns casos de hiperprolactinemia talvez sejam causados por uma fonte extra-hipofisária não identificada; a produção ectópica de PRL foi encontrada em tumores pulmonares e renais. As manifestações mais comuns da hiperprolactinemia idiopática são a irregularidade menstrual e a galactorreia.

No Brasil, um estudo multicêntrico revisou as causas de hiperprolactinemia em 1.234 pacientes e foram constatados os seguintes dados: 56,2% tinham prolactinomas, 14,5% eram hiperprolactinemias induzidas por drogas, 9,3% macroprolactinemias, 6,6% adenomas não



funcionantes, 3,6% idiopáticas e 3,2% acromegalia. As manifestações clínicas eram similares independentemente da etiologia, e os níveis mais altos de prolactina foram encontrados nos prolactinomas, embora houvesse uma grande sobreposição entre as causas. No entanto, quando a PRL excedia 500 ng/mL, esse fato era por causa de um prolactinoma.

RETORNO

Após 4 meses da primeira consulta, a paciente retornou sem queixas e menstruando regularmente. Na ocasião, informou que a data da última menstruação havia sido há 1 mês, em quantidade normal. Além disso, apresentou os seguintes exames:

- Mamografia: Mamas predominantemente adiposas, nódulos não visualizados, BI-RADS® II. Ultrassonografia transvaginal: útero homogêneo, forma normal e volume de 110 cm³; EE = 6 mm; ovários homogêneos com volumes de 5 cm³ (OD) e 4,5 cm³ (OE).
- Densitometria óssea:
  - (aparelho Hologic): L2-L4 - BMD (g/cm²) = 1,083 desvio-padrão (índice T) = + 0,33;
  - colo do fêmur - BMD (g/cm²) = 0,953, desvio-padrão (índice T) = + 0,58.
- RX simples da sela túrcica: Aspecto normal; ausência de calcificações patológicas. Conclusão: Normal.
- Tomografia computadorizada da sela túrcica: Sela túrcica de dimensões preservadas, com infradesnívelamento à esquerda; parênquima hipofisário assimétrico; ausência de calcificações patológicas, haste hipofisária levemente deslocada para a direita. Segundo o critério médico, sugere-se complementação de ressonância magnética.
- Colpocitologia oncológica: Normal sem célula neoplásica.
- Laboratoriais: Os resultados dos exames estão dispostos na Tabela 1.

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados na fase folicular precoce e apresentados no primeiro retorno da paciente

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mU/mL)	3,1	2,4 a 9,3*
LH (mU/mL)	3,7	2,2 a 6,8
Testosterona (ng/dL)	68,0	20,0 a 80,0
Androstenediona (ng/mL)	0,8	0,4 a 3,7
SDHEA (ng/mL)	3.450	620 a 4.150
Prolactina (ng/mL)	35,4	2,0 a 15,0
Estradiol (pg/mL)	68,8	22 a 215
Colesterol total (mg/dL)	190	Até 200
HDL-colesterol (mg/dL)	45	Abaixo de 200
Triglicérides (mg/dL)	180	Abaixo de 200
Glicemia de jejum (mg/dL)	95	70 a 100

\* Valor de referência para a fase folicular na menacme.

Diante dos resultados dos exames laboratoriais, o diagnóstico de microprolactinoma foi reconfirmado e a medicação, mantida, pelo fato de a paciente estar bem. Foi solicitado retorno para data oportuna.

### COMENTÁRIOS DO ACOMPANHAMENTO

O diagnóstico de hiperprolactinemia é estabelecido pela dosagem por radioimunoensaio da PRL, sendo conveniente repeti-la antes do diagnóstico definitivo; contudo, o mais importante é descobrir a causa da doença. A anamnese e o exame físico podem identificar os sintomas e os sinais da hiperprolactinemia, bem como outras causas, como a utilização de drogas, lesões da parede torácica, insuficiência renal ou hepática, hipotireoidismo e hiperandrogenismo. A pesquisa da macroprolactina deve ser feita em todas as pacientes com amostras de PRL aumentadas, assim como a dosagem do TSH, pois o hipotireoidismo primário é uma importante causa de hiperprolactinemia.

O diagnóstico de hiperprolactinemia impõe o estudo radiológico da sela túrcica. A radiografia simples pode ser suficiente para o diagnóstico de tumor de grandes dimensões (macroadenoma), mediante reconhecimento de sinais como o desdobramento ou a erosão do assoalho selar, alteração da forma e verticalização das apófises clinoides.

Todas as mulheres com hiperprolactinemia de causa não identificada necessitam do estudo da sela túrcica por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que são capazes de avaliar direta e cuidadosamente o conteúdo selar e as estruturas para e suprasselares. As vantagens da ressonância magnética sobre a tomografia incluem ausência de irradiação e a visualização do quiasma óptico, dos nervos ópticos e dos seios cavernosos (estruturas que podem ser comprometidas pelos macroadenomas com expansão extrasselar). Se a ressonância magnética for a escolhida, devem ser feitas radiografias simples, lateral e frontal do crânio, em virtude da baixa resolução sobre as estruturas ósseas.

### EVOLUÇÃO

Após 3 meses do primeiro retorno, a paciente trouxe o resultado da ressonância magnética, que indicou infradesnívelamento do assoalho selar à esquerda. A imagem é irregular, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2. A lesão mede 1,2 cm no maior eixo e apresenta extensão para o seio cavernoso, localizando-se inferiormente à carótida interna, sem sinais de invasão. Observou-se, ainda, desvio da haste para a direita. A partir disso, foi concluído que havia um nódulo hipofisário de 1,2 cm no maior diâmetro.

Foi mantido o tratamento com bromocriptina 12,5 mg/dia, e a paciente permaneceu menstruando regularmente e usando a camisinha como método anticoncepcional. Os níveis de prolactina continuavam discretamente aumentados. Foi solicitada uma pesquisa de macroprolactina pela técnica do polietilenoglicol, cujo resultado foi de PRL = 37,5 ng/mL, com recuperação de 29%, tratando-se de macroprolactinemia, uma vez que a recuperação foi menor que 40%. O diagnóstico definitivo foi de macroadeno-



ma hipofisário e macroprolactinemia. Pelo fato de a paciente apresentar comprometimento da haste hipofisária, foram solicitados os seguintes exames para descartar a possibilidade de outros adenomas funcionantes: cortisol = 5,4 mcg/mL, sendo os valores de referência (VR) 7 a 28; IGF-1 = 280 ng/mL, VR: 114 a 492; TSH = 0,98 muU/mL, VR: 0,4 a 4,5. Uma nova pesquisa da macroprolactina revelou PRL = 75,4 ng/mL, com recuperação de 34%. Em agosto de 2005, a bromoergocriptina foi substituída pela cabergolina 0,5 mg (Dostinex®), de início ½ comprimido, 2 vezes/semana e depois 0,5 mg, 2 vezes/semana. O resultado da PRL foi de 88,5 ng/mL, com recuperação de 35%. Em todas as pesquisas da macroprolactina, os índices de recuperação foram menores que 40%.

### COMENTÁRIOS FINAIS

O tratamento da hiperprolactinemia é de suma importância, pois as influências dos níveis elevados desse hormônio no organismo da mulher determinam manifestações desagradáveis e, por vezes, complicações relevantes. Assim, os objetivos de corrigir a hiperprolactinemia são: tratar, sempre que possível, seu fator determinante; eliminar as manifestações clínicas; controlar ou prevenir o crescimento dos adenomas hipofisários; e, por fim, permitir que a mulher com hiperprolactinemia, tumoral ou não, possa engravidar e conduzir a gestação com maior segurança.

Acredita-se que a hiperprolactinemia idiopática seja precursora do prolactinoma ou a expressão de um microprolactinoma ainda não identificado pelos métodos propedêuticos disponíveis, opinião compartilhada por diversos autores, devendo-se evitar o tratamento hormonal com estrogênios nessas mulheres.

Nos casos de hiperprolactinemia funcional ou idiopática com manifestações clínicas discretas ou representadas apenas por distúrbios menstruais, é recomendada a utilização do acetato de medroxiprogesterona (Farlutal®) na dose de 5 mg/dia, 10 dias/mês, a partir do 15º dia da menstruação. É possível que os progestagênios sejam indicados nos microprolactinomas em virtude de suas ações antitumorais em prolactinomas humanos.

Nos prolactinomas, até meados da década de 1980, a ressecção pela cirurgia transesfenoidal era o tratamento de escolha. Embora a ressecção cirúrgica ofereça potencial de cura, esta é obtida apenas por uma minoria das pacientes com macroprolactinomas e está associada a risco, recorrência em 5 anos em 50% das pacientes com microprolactinomas, e em 20 a 91% daquelas que têm macroprolactinomas. A radioterapia raramente normaliza as concentrações séricas da prolactina e, em geral, não é considerada o tratamento primário para os prolactinomas; por essa razão, é reservada somente para pacientes com tumores que continuam a crescer apesar do tratamento clínico e cirúrgico.

A bromocriptina, até pouco tempo, foi o medicamento de eleição para o tratamento da hiperprolactinemia funcional ou tumoral, tendo sido mantida durante a gestação de mulheres com prolactinoma, sem a observação de efeitos teratogênicos. A cabergolina é um novo e potente derivado do ergot que seletivamente se une ao receptor D3 da dopamina e tem longa meia-vida, o que possibilita seu uso uma ou duas vezes por se-



mana. A quinagolida (Norprolac®) é um agonista dopaminérgico não derivado do ergot e que também tem sido usado com bons resultados. A cabergolina, também demonstra baixa afinidade pelos receptores D1 e alta afinidade pelos D2. Em contraste, a bromocriptina não é específica para os receptores D2 e pode atuar como antagonista dos receptores D1. Tanto a especificidade como a natureza não ergot da quinagolida reduzem os riscos dos efeitos colaterais, como náuseas e espasmo vascular periférico, quando em comparação com os agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, e a sua meia-vida prolongada permite a utilização do medicamento uma vez por dia, na forma de comprimidos com 0,025, 0,05, 0,075 e 0,150 mg.

## EVOLUÇÃO

I.A.C.S. retornou pela última vez após alguns anos da data da última consulta e relatou que vinha fazendo uso da cabergolina, 0,5 mg/semana, e que apresentava ciclos menstruais regulares (3 a 4 dias de duração, com intervalos de 28 a 32 dias em quantidade normal, sem cólicas). A data da última menstruação, na ocasião desse retorno, havia sido 20 dias antes da consulta. No exame físico geral, foram obtidos os seguintes dados: PA:  $110 \times 65$  mmHg; peso: 92 kg; altura: 1,64 m; circunferência abdominal: 95 cm. Nos exames clínico e ginecológico, foi constatado apenas um discreto aumento uterino.

A paciente trouxe os seguintes exames:

- Mamografia: Mamas predominantemente adiposas, nódulos não visualizados, achados mamográficos normais, BI-RADS® I.
- Ultrassonografia transvaginal: Útero homogêneo, forma normal e dimensões discretamente aumentadas, volume:  $130 \text{ cm}^3$ ; EE: 4 mm; ovários homogêneos com volumes de  $4,5 \text{ cm}^3$  (OD) e  $4,3 \text{ cm}^3$  (OE).
- Densitometria óssea: (aparelho Hologic): L2-L4 - BMD ( $\text{g/cm}^2$ ): 1,083 desvio-padrão (índice T): + 0,33; colo do fêmur - BMD ( $\text{g/cm}^2$ ): 0,953, desvio-padrão (índice T): + 0,58.
- RX simples da sela túrcica: Aspecto normal, sem calcificações patológicas. Conclusão: Normal.
- Ressonância magnética da sela túrcica: Infradesnívelamento do assoalho selar à esquerda, notando-se nesse nível nódulo irregular com extensão para o seio cavernoso. Essa lesão apresenta hipossinal em T1 e hipersinal em T2, bem como realce menor que o parênquima adjacente.

Outras observações: Haste hipofisária centrada e de calibre preservado; cisterna supraselar livre, quiasma óptico de aspecto normal. Comparando-se com os exames anteriores, não se evidenciam alterações evolutivas significativas.

- Colpocitologia oncológica: Negativa para células neoplásicas.
- Laboratoriais: Os resultados estão na Tabela 2.

**Tabela 2** Exames laboratoriais realizados na fase folicular precoce e apresentados no último retorno da paciente

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH	13,1 mU/mL	2,4 a 9,3*
LH	8,7 mU/mL	2,2 a 6,8
Testosterona	70 ng/dL	20 a 80
Androstenediona	1,2 ng/mL	0,4 a 3,7
SDHEA	3.140 ng/mL	620 a 4.150
Prolactina	60,4 ng/mL	2,0 a 15,0
Prolactina após recuperação pelo PEG	25 ng/mL	
Estradiol	68,8 pg/mL	22 a 215
Colesterol total	190 mg/dL	Até 200
HDL-colesterol	45 mg/dL	< 200 mg/dL
Triglicérides	180 mg/dL	< 200 mg/dL
Glicemia de jejum	95 mg/dL	70 a 100
Insulina de jejum	15 mU/mL	< 20

\*Valor de referência para a fase folicular na menacme. TSH: T4 livre.

A paciente será mantida sob estrita vigilância, principalmente com relação a sintomas neurológicos, e em utilização da cabergolina, 0,5 mg, 2 vezes/semana. Apesar de não ter sido possível estabelecer o diagnóstico de macroadenoma de células lactotrófas, optou-se por não suspender a medicação para a dosagem da prolactina, que com macroprolactinoma estaria acima de 200 ng/mL após a recuperação com PEG. Outra possibilidade é que fosse um adenoma não funcionante (já que os outros adenomas funcionantes foram descartados pelos exames laboratoriais) que se denomina pseudoprolactinoma. É interessante notar que a porcentagem de macroprolactina pode variar de um exame para outro e o que deve ser considerado é a quantidade recuperada, e não o percentual. No caso dessa paciente, há uma preocupação da equipe quanto a uma possível síndrome metabólica, e ela tem sido orientada a fazer dieta hipocalórica e a praticar atividade física. No presente caso, três importantes aspectos da hiperprolactinemia foram levantados: a gestação em mulheres com adenomas hipofisários, a anticoncepção na hiperprolactinemia e o tratamento da síndrome menopausal.

A macroprolactinemia é a terceira causa mais frequente de hiperprolactinemia no Brasil. No entanto, apesar de ser classicamente considerada destituída de significado clínico, a macroprolactinemia pode causar sintomas que são relatados na hiperprolactinemia e cursar com micro e macroadenomas da hipófise. Alguns autores recomendam que a ressonância magnética da sela túrcica deve ser realizada em mulheres com o diagnós-



tico de macroprolactinemia em virtude da alta frequência de anomalias radiológicas. No Serviço da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, é praticado o tratamento da macroprolactinemia, diagnosticada pelo teste do polietilenoglicol, se a recuperação da PRL estiver acima dos níveis normais, como se fosse uma verdadeira hiperprolactinemia.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arie MHA, Arie WMY, Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW. Ações da prolactina. *Gynecia* 1998; 4:3-9.
2. Arie MHA, Arie WMY, Fonseca AM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Prolactina hipofisária. *Ars Curandi* 1999; 32:36-40.
3. Arie MHA, Fonseca AM, Arie WMY, Bagnoli VR, Pinotti JA. Hiperprolactinemia. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p.210-29.
4. Arie MHA, Fonseca AM, Arie WMY, Carvalho FM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Endometrial prolactin in hyperprolactinemic women. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69:119-26.
5. Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie MHA, Arie WMY. Tratamento da hiperprolactinemia idiopática, do micro e macroadenoma. In: Petraco A, Badalotti M, Moraes KM (orgs.). *Ginecologia da reprodução: da puberdade à menopausa*. Frontis, Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, 1998. p.101-4.
6. Bagnoli VR. Síndrome de galactorréia-amenorréia. In: Souza AZ (ed.). *Terapêutica ginecológica*. São Paulo: Roca, 1988. p.30-4.
7. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide: a valuable treatment option for hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:187-95.
8. Chahal J, Schlechte JO. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008; 11:141-6.
9. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68:106-12.
10. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993; 59:671-3.
11. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68:98-105.
12. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:552-7.
13. Fonseca AM, Arie MHA, Arie WMY, Bagnoli VR, Guerra DMM, Junqueira PAA et al. Hyperprolactinemia: treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(267):5-76.



14. Fonseca AM, Bagnoli VR, Celestino CA, Peixoto S, Yamashita AS, Havrene JE et al. Avaliação dos níveis de prolactina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. *Ginecol Obstet Bras* 1984; 7:355-64.
15. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Hiperprolactinemia. *Reprodução e Climatério* 1994; 9: 209-12.
16. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27:485-534.
17. Gross JL, Azevedo MJ, Tavarone VBA. Hiperprolactinemia. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. *Rotinas em ginecologia*. 4.ed. Porto Alegre: Ars Med, 2001.
18. Hattori N. Macroprolactinemia: a new case of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92:171-1787.
19. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. *Can Fam Physician* 2007; 53:653- 8.
20. Molitch ME. Medication induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1050-7.
21. Orija M, Faiman C. My patient has elevated prolactin and infertility, but normal menses and a negative pituitary study. What I do? *Cleve Clin J Med* 2004; 71:457-9.
22. Piato S. Hiperprolactinemia. In: Piato S. *Tratado de ginecologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1997. p.492-6.
23. Rangel RMN, Ferriani RA, Sá MFS. Síndrome hiperprolactinêmicas. In: Oliveira HC, Lembruger I (eds.). *Tratado de ginecologia da FEBRASGO*. São Paulo: Revinter, 2000. p.263-70.
24. Rossi AGZ, Soares Júnior JM, Panzan M, Baracat EC. Hiperprolactinemia. In: Baracat EC, Lima GR. *Guia de ginecologia: Manole*, 2005. p.267-73.
25. Sá MF, Moura MD, Ferriani RA. Síndrome hiperprolactinêmica-galactorreia. In: Halbe HW (ed). *Tratado de ginecologia*. 2.ed. São Paulo: Roca, 1987. p.988-1004.
26. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hiperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001; 40:857-61.
27. Serhal D, Weil RJ, Hamrahian AH. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:793-801.
28. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a brazilian multicenter study with 1234 women. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:436-44.
29. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, Lima M, Canadas V, Albuquerque JL et al. Clinical and laboratory features in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol* 2007; 32:79-86.

## Questões

**1. Quando uma paciente com amenorreia apresentar macroprolactinemia, deve-se procurar outra causa para a amenorreia, pois a macroprolactinemia não causa hipogonadismo.**

- a. Sempre.
- b. Às vezes.
- c. Nunca.
- d. Quando o hipogonadismo é primário.
- e. Quando o hipogonadismo é secundário.

**2. O tratamento de eleição nos macroprolactinomas é a cirurgia transesfenoidal.**

- a. Certo.
- b. Errado.
- c. Deve-se fazer radioterapia antes.
- d. Deve-se excluir problemas da tireoide antes do tratamento.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. No diagnóstico etiológico da hiperprolactinemia, é importante destacar:**

- a. A utilização de fármacos, principalmente agonistas da dopamina, ou seja, medicamentos dopaminérgicos.
- b. O hipotireoidismo primário.
- c. A macroprolactinemia.
- d. Um adenoma hipofisário.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

Georges Fassolas

Angela Maggio da Fonseca

Wilson Maça Yuki Arie

Vicente Renato Bagnoli

## IDENTIFICAÇÃO

D.F.C., 29 anos de idade, casada, branca, dona de casa, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente refere que não menstrua há 1 ano e 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Na primeira consulta, a paciente relatou que, desde a primeira menstruação aos 12 anos de idade, apresentava fluxo menstrual a cada 60 dias. Ao iniciar a vida sexual, aos 22 anos de idade, passou a tomar a pílula anticoncepcional Diane® e a menstruar a cada 28 dias, com duração de 2 a 3 dias, em pequena quantidade. Interrompeu o uso 6 meses após seu casamento, aos 26 anos de idade, por desejar engravidar. Na ocasião da consulta, estava sem menstruar havia 18 meses, o que a motivou a procurar o hospital.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Ondas de calor moderadas, fraqueza, dores musculares, cefaleia e palpitação. Referiu ainda ter obstipação intestinal.

**Antecedentes pessoais** Tratamento de tuberculose pulmonar aos 12 anos de idade, tabagista (dez cigarros por dia).

**Antecedentes familiares** Mãe portadora de hipertensão arterial.



**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Fluxo menstrual escasso com duração de 4 dias e intervalo de 60 dias. Aos 22 anos de idade, iniciou o uso de anticoncepcional e passou a menstruar regularmente, até interromper o uso da pílula, há 18 meses, não tendo mais menstruado desde então.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 11 anos de idade, sem queixas nas mamas.

**Antecedentes sexuais** Refere primeira relação aos 22 anos de idade, vida sexual com o mesmo parceiro, libido diminuída, orgasmo normal, dispareunia de penetração ocasional. Nenhum método anticoncepcional há 18 meses.

**Antecedentes obstétricos** Nunca engravidou.

**Sintomas mamários** NDN.

**Sintomas urinários** NDN.

**Sintomas intestinais** Obstipação intestinal.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 44 kg.
- Altura: 1,58 m.
- CA: 65 cm.
- Envergadura: 1,58 m.
- PA: 113 × 70 mmHg.
- Pele e sistema pilossebáceo: Pelos aumentados nas regiões periareolares e linha mediana do abdome inferior (Ferriman-Gallwey = 2 ); ausência de acne e *acantose nigricans*.
- Pescoço: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Estádio de Tanner-Marshall (M IV), simétricas, aréolas e papilas pigmentadas, pelos periareolares aumentados, sem abaulamentos ou retrações; à palpação NDN, expressão mamária negativa, axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Plano, simétrico, pelos aumentados na linha mediana infraumbilical; com a percussão e a palpação NDN.
- OGE: Pelos pubianos aumentados, formações labiais e vestíbulo normais.

- OGI: No exame especular, foram observados colo epitelizado e presença de secreção branca com aspecto fisiológico. Ao toque, foi possível notar vagina p rvia para 5 cm, rugosidade normal; corpo do útero em AVF, volume normal, consistência e superfície regulares; anexos não palpáveis.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico síndrômico

- Amenorreia secundária.

### Diagnóstico etiológico

- Climatério precoce.
- Amenorreia central.

### Comentários

O quadro descrito é de amenorreia secundária, e apesar de um estado hipoestrogênico chamar a atenção (mamas flácidas, vagina seca com elasticidade e rugosidade dimin  das, colo com junção escamocolumnar não visível, muco espesso e em quantidade dimin  da e útero de volume reduzido), a causa desse hipogonadismo não está esclarecida. Outra hipótese é que a causa da amenorreia seja hipotalâmica por dois mecanismos:

- ação prévia de anticoncepcionais hormonais (amenorreia p s-pílula);
- baixo  ndice de massa corpórea (amenorreia psicog nica).

Pela fraqueza, pela diminuição da libido e principalmente pela cefaleia, a amenorreia poderia ser causada ainda por hiperprolactin mia, apesar da ausência de galactorreia que, no entanto, é mais comum nos prolactinomas. A presença das ondas de calor chama a atenção para climatério precoce, embora os fogachos não sejam patognom nicos da falência ovariana. No entanto, apesar do hipoestrogenismo clínico, não podem ser descartadas outras causas de amenorreia secundária, como a síndrome de Ashermann por tuberculose endometrial e mesmo a anovulação crônica hiperandrog nica, lembrando que a paciente foi medicada com anticoncepcional hormonal que melhora o hiperandrogenismo clínico. Somente os exames subsidiários podem elucidar a causa da amenorreia secundária.

## EVOLUÇÃO

Com o diagnóstico de amenorreia secundária, foram solicitados os seguintes exames na primeira consulta: FSH, LH, testosterona, androstenediona, sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), prolactina e estradiol (ver resultados na Tabela 1), além da ultrassonografia transvaginal, que indicou:  tero em AVF, medindo  $36 \times 20 \times 23$  cm (volume =  $8,6 \text{ cm}^3$ ); eco endometrial = 1,0 mm. Os ovários não foram visualizados.



**Tabela 1** Exames laboratoriais apresentados no primeiro retorno da paciente

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mU/mL)	56,6	2,4 a 9,3*
LH (mU/mL)	33,9	2,2 a 6,8
Testosterona (ng/dL)	18	20 a 80
Androstenediona (ng/mL)	0,8	0,4 a 3,7
SDHEA (ng/mL)	1.450	620 a 4.150
Prolactina (ng/mL)	6,7	2,0 a 15,0
Estradiol (pg/mL)	18,8	22 a 215
Colesterol total (mg/dL)	190	Até 200
HDL-colesterol (mg/dL)	45	< 200
Triglicérides (mg/dL)	180	< 200
Glicemia de jejum (mg/dL)	95	70 a 100

\* Valor de referência para a fase folicular na menacme.

**Comentários**

Com os resultados dos exames de FSH, concluiu-se tratar de um caso de hipogonadismo hipergonadotrópico, cuja amenorreia é denominada amenorreia ovariana. Alguns autores não fazem distinção entre a amenorreia ovariana primária e a secundária, designando o quadro de amenorreia hipergonadotrópica da mulher jovem ou de insuficiência ovariana prematura. Bagnoli et al., em 184 mulheres amenorreicas com níveis de FSH e LH aumentados, verificaram a amenorreia secundária em 75% dos casos. No serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, quando a amenorreia secundária ocorre antes dos 40 anos de idade, é denominada de climatério precoce. Baracat et al. encontraram entre 309 mulheres pós-menopausadas, 56 (18,1%) com falência ovariana prematura. Kinch et al. classificam o climatério precoce, segundo o padrão histopatológico dos ovários, em formas folicular e afolicular. A forma folicular, na qual se observam nos ovários numerosos folículos primordiais, às vezes com infiltrados linfoplasmocitários, é conhecida como síndrome dos ovários resistentes. No tipo afolicular, o esgotamento prematuro dos folículos pode ser em razão da rápida depleção ou a uma depleção normal com envolvimento de um número inadequado de folículos.

**CONDUTA**

Com os resultados dos exames laboratoriais, chegou-se ao diagnóstico de amenorreia secundária por climatério precoce. A paciente foi informada de que o diagnóstico e o prognóstico dependeriam da etiologia. De qualquer forma, por não apresentar contraindicações para a terapia hormonal (TH), foi medicada com preparado composto de 21 comprimidos de valerato de estradiol, 2 mg, e nos últimos 10 comprimidos, associou-se



o levonorgestrel, 0,25 mg/dia (Cicloprimogyna®). A TH, nessas mulheres, melhora os sintomas e previne osteoporose e doença cardiovascular. Por outro lado, aumenta o volume uterino, preparando-o para uma eventual futura gestação.

### Comentários

As pacientes portadoras de climatério precoce devem ser submetidas à TH para aliviar o quadro da insuficiência hormonal imediatamente após o diagnóstico. A dose de estrogênios a ser prescrita deve alcançar níveis séricos de estradiol correspondentes aos de um ciclo menstrual normal, ou seja, em torno de 100 pg/mL, o que na prática corresponde a doses maiores do que aquelas utilizadas para o alívio dos sintomas vasomotores nas mulheres na pós-menopausa. A TH deve ser feita no esquema sequencial e mantida até cerca dos 50 anos de idade, época em que costuma ocorrer a menopausa natural, quando a dose e o esquema devem ser reavaliados. Se não houver desejo de gravidez, é aconselhável a contracepção, em virtude da possibilidade de gravidez na vigência de ciclos artificiais.

Na consulta inicial, a paciente se queixava de fraqueza intensa, dores musculares e diminuição da libido. Além desses sintomas, ela apresentava testosterona plasmática de 18 ng/dL, que poderia sugerir possível deficiência androgênica. Em pacientes com TH em andamento, quando o médico julgar necessária a administração de androgênios, é importante documentar a deficiência androgênica pela dosagem da testosterona plasmática, que serve como referência da dose apropriada de testosterona que melhore a libido, porém sem causar manifestações virilizantes.

### EVOLUÇÃO

Para se chegar ao diagnóstico etiológico, vários exames laboratoriais devem ser solicitados, sempre com o cuidado de individualizá-los a cada caso. Não foi realizada a biópsia de ovário, pois as evidências mostraram que a ultrassonografia de alta resolução por via transvaginal pode esclarecer o diagnóstico. Com o tratamento instituído, a paciente relatou melhora intensa da sintomatologia. Entre os exames solicitados para o diagnóstico etiológico, o único alterado foi o cariótipo sanguíneo: pela coloração em banda G, em 40 células analisadas, o resultado foi 46 X, i(Xq). A atividade da tuberculose foi descartada pela radiografia de tórax, pelo leucograma, pela velocidade de hemossedimentação e pelo teste tuberculínico. Doenças endócrinas, reumatológicas e autoimunes foram descartadas por exames específicos.

Os exames para o seguimento de mulheres com climatério precoce podem incluir:

- Glicemia de jejum = 85 mg/dL, sendo os valores de referência (VR) < 100;
- Colesterol total = 167 mg/dL (VR < 200);
- Triglicérides = 100 mg/dL (VR < 150);
- HDL-colesterol = 52 mg/dL (VR > 50); TSH = 1,808 mcu/mL (VR 0,4 a 4,5); T4 livre = 1,13 ng/dL (VR 0,7 a 1,5).

- Densitometria óssea realizada em 21/9/2004 demonstrou: L1-L4: densidade óssea (DO): 0,800 g/cm<sup>2</sup>; porcentagem em T (P): 76%; desvio-padrão (DP) T -2,25; colo do fêmur: DO: 0,809 g/cm<sup>2</sup>; P- 90%; DP: T -0,86.

A mamografia realizada revelou mamas com intensa substituição gordurosa. BI-RADS® II.

A paciente foi informada a respeito de sua doença e do prognóstico, e lhe foi explicado que a possibilidade de gravidez espontânea era remota, mas havia possibilidade mediante óvulo-doação. A paciente foi orientada a continuar com a medicação e a manter estilo de vida saudável, com exercícios e dieta.

Os exames solicitados confirmaram o diagnóstico etiológico de climatério precoce cromossomicamente anormal. As alterações cromossômicas são pouco frequentes nos casos de climatério precoce, sendo mais comum na amenorreia primária. Contudo, o estudo citogenético é impositivo em mulheres jovens, pois as gônadas disgenéticas, na presença do cromossomo Y, estão relacionadas com alto potencial oncogênico.

A paciente retornou 6 meses depois da primeira visita, relatando melhora intensa da sintomatologia; contou que a libido havia melhorado e não sentia dores à penetração. Indagada sobre os desejos reprodutivos, disse que, após conversar com seu marido, o casal pretendia adotar uma criança no futuro. No exame, as mamas estavam mais consistentes e a vagina mais úmida e elástica.

### Comentários

O controle de uma mulher com climatério precoce suscita a discussão de duas importantes questões médicas: a terapia hormonal e a infertilidade. A mulher também necessita de suporte emocional, para reduzir o impacto do diagnóstico sobre a sua saúde. Adicionalmente, as patologias associadas precisam ser investigadas e tratadas, e o seguimento prolongado é essencial para monitorar a TH e a vigilância da saúde. No climatério precoce, há aumento do risco de doença cardiovascular e de osteoporose. O seguimento deve incluir a pesquisa de outras endocrinopatias autoimunes associadas, presentes ou futuras, principalmente o hipotireoidismo, a insuficiência suprarrenal e o diabetes melito. Se não houver desejo de gravidez, é aconselhável recomendar método contraceptivo, em razão da possibilidade de gravidez na vigência de ciclos artificiais, inclusive com anticoncepcionais hormonais.

### EVOLUÇÃO

Inicialmente, a paciente foi reavaliada a cada 6 meses e, depois, anualmente. Sua última consulta foi 4 anos após a primeira visita, ocasião em que ela referiu estar satisfeita com o tratamento e disse que ainda não adotara uma criança, mas que não pensava em engravidar (a paciente já tinha sido orientada a realizar teste imunológico de gravidez caso a menstruação não ocorresse após o término da cartela dos hormônios, assim como foi



informada sobre os métodos para engravidar e sobre os riscos de uma possível gestação). Os exames solicitados na consulta anterior revelaram:

- Exames laboratoriais: glicemia de jejum = 89 mg/dL; colesterol total = 180 mg/dL; tri-glicérides = 150 mg/dL; HDL-colesterol = 54 mg/dL; TSH = 1,501 mUI/mL; T4 livre = 1,12 ng/dL.
- Ultrassonografia transvaginal: útero = 5,5 × 3,2 × 3,7 cm, com volume = 40 cm<sup>3</sup>; eco endometrial = 5 mm; ovário direito = 1,7 × 1,0 × 1,5 cm, com volume = 1,0 cm<sup>3</sup>. Ovário esquerdo não visualizado. Observou-se um aumento do volume uterino em relação à sua primeira consulta.
- Mamografia: Densidades fibroglandulares esparsas; BI-RADS® II. Observou-se uma modificação da mama pela ação hormonal.
- Densitometria óssea: Notou-se que a densidade mineral óssea havia aumentado em relação ao primeiro exame (Tabela 2).

O intervalo ideal em que os exames subsidiários devem ser repetidos nessas mulheres com climatério precoce, com a utilização de TH em altas doses e mesmo em mulheres com climatério normal, ainda não está totalmente definido, mas devem-se considerar a relação custo/benefício e a segurança.

Tabela 2 Resultados da DMO

	DMO	T	P
Densidade Coluna vertebral L1-L4	0,081 g	-1,4	85%
Fêmur	0,08 g/cm <sup>2</sup>	-0,9	90%

COMENTÁRIOS

Quando a mulher com climatério precoce deseja engravidar, a questão torna-se complexa. Para diferenciar as formas foliculares das afoliculares, seria essencial avaliar os benefícios da indução da ovulação. Muitos autores realizam a biópsia do ovário e encontram em 30% dos casos raríssimos folículos, e em 10% folículos mais frequentes. No entanto, diversos autores notificaram gestações em mulheres em que não foram encontrados folículos na biópsia. Por isso, a utilidade da biópsia ovariana tem sido discutida. Atualmente, a fertilidade não pode ser restaurada se o diagnóstico for feito em mulher com depleção folicular completa. Apenas 5 a 10% das mulheres com climatério precoce engravidam espontaneamente ou durante o tratamento. Os melhores resultados do tratamento em termos de gestações foram observados em casos de climatério precoce de causa autoimune. Os hormônios exógenos reduzem a expressão de antígenos presentes nos



folículos em maturação. A redução da carga antigênica, por sua vez, leva ao abrandamento da resposta autoimune, permitindo as remissões. As pacientes com doença autoimune têm sido tratadas com corticosteroides, e a ovulação tem sido induzida com a associação de altas doses de clomifeno, prednisona e estradiol. No Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da FMUSP, em alguns casos de climatério precoce por doença autoimune associada, estando a doença de base sob controle, e não havendo contraindicação, a TH (Cicloprimogyna®) tem sido indicada, em associação com prednisona, 5 mg/dia.

Na revisão sistemática sobre o tratamento médico da infertilidade realizada por Van Kasteren e Schoemaker, os autores concluíram que as diversas opções terapêuticas são igualmente ineficazes e que cerca de 4,9% das pacientes ovularam nos estudos observacionais, contra 18% nos estudos não controlados e 1,5% nos estudos controlados. Da combinação dos estudos, observaram que 5 a 10% das mulheres com climatério precoce engravidam algum tempo depois do diagnóstico. Em 2007, em outra revisão sistemática, Loutradis et al. analisaram diferentes protocolos de estimulação em mulheres com a reserva ovariana diminuída, não necessariamente portadoras de climatério precoce. A ausência de uma definição clara a respeito da mulher com reserva ovariana diminuída e também a falta de estudos randomizados de larga escala tornaram a interpretação dos dados difícil e impediram conclusões definitivas; das opções terapêuticas, dados otimistas foram encontrados com a utilização de altas doses de gonadotropinas, de protocolos *flare-up* com agonistas do GnRH (*standard* ou *microdose*) e de protocolos curtos. Ciclos naturais ou ciclos naturais modificados também parecem ser estratégias apropriadas para as mulheres com reserva ovariana baixa. Os autores concluíram que a estimulação ideal para as mulheres com a reserva ovariana diminuída ainda é controversa pela limitação imposta pelo arsenal farmacológico.

A fertilização *in vitro* com doação de oócito alterou profundamente o prognóstico das mulheres com climatério precoce causado por anomalias do cromossomo X, como no caso descrito neste capítulo. No entanto, as gestações dessas mulheres, quer espontâneas ou obtidas por doação de oócito, são de alto risco: os abortamentos são frequentes, girando em torno de 40 a 50%, provavelmente por anomalias uterinas (útero hipoplásico associado à hipovascularização); nesses casos, antes da transferência do embrião, o útero deve ser preparado com altas doses de estrogênio.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arie WMY, Arie MHA, Assis JS, Arie PM, Halbe HW. Manifestações neurovegetativas. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA. Climatério: terapêutica não hormonal. São Paulo: Roca, 2005. p.47-83.
2. Arie MHA, Arie WMY, Fonseca AM, Bagnolio VR, Pinotti JA. Prolactina hipofisária. Ars Curandi 1999; 32:36-40.

3. Arie WMY, Arie MHA, Junqueira PAA, Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW et al. Climatério precoce e alterações cromossômicas. *Rev Ginecol Obstet* 1996; 7:69-73.
4. Arie MHA, Fonseca AM, Arie WMY, Halbe HW, Bagnoli VR, Pinotti JA. Climatério precoce. *Rev Ginecol Obstet* 2002; 13:98-107.
5. Arie RS, Rodrigues JAV, Fonseca AM, Assis JS. Avaliação da terapia de reposição estrogênica ou estro-androgênica em mulheres histerectomizadas. *Rev Ginecol Obstet* 2003; 14:145-62.
6. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:1-11.
7. Assis JS, Fonseca AM, Melo NR, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA. Teste do progestogênio e níveis de gonadotropinas em mulheres na pós-menopausa. *Rev Ginecol Obstet* 1992; 3:12-6.
8. Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Arie MHA, Guerra DMM, Miranda SD et al. Amenorréia hipergonadotrópica. *Rev Ginecol Obstet* 1993; 4:12-23.
9. Baracat EC, Bortoletto CCR, Teixeira Filho FL, Haidar MA, Simões RD, Lima GR. Síndrome do climatério: aspectos epidemiológicos. *GO Atual* 1995; 4:27-34.
10. Baracat EC, Soares JR JM, Bonduki CE, Haidar MA, Lima GR. Amenorréia. In: Baracat EC, Lima GR (eds.). *Guia de ginecologia*. Barueri: Manole, 2006. p.219-28.
11. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:9.
12. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi T, Nshir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000; 9:401-5.
13. Delbaere A, Englert Y. [Turner's syndrome and oocyte donation] *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30:970-8.
14. De Sutter P. Gender reassignment and assisted reproduction: present and future reproductive options for transsexual people. *Hum Reprod* 2001; 16:612-4.
15. Fénichel P, Letur H. Procreation in Turner's syndrome: wich recommendations before, during and after pregnancy?. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 35:891-7.
16. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Arie WMY, Arie MHA, Pinotti JA. Amenorréia hipergonadotrópica de mulheres jovens (climatério precoce): epidemiologia, clínica e laboratório. *J Sobrac* 1993b; 3-6.
17. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Arie WMY, Arie MHA, Pinotti JA. Hiperandrogenismo durante a idade reprodutiva: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Ginecol Obstet* 1993; 4:5-11.
18. Friedman CI, Barrows H, Kim WH. Hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:360-72.
19. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34):43-7.
20. Gomes MTV, Castro Ra, Girão JBC. Tratamento do mioma uterino. *Rev Sogesp* 2008; 11: 12-3.
21. Gook DA, Edgar DH. Cryopreservation of the female gamete: current and future issues. *Hum Reprod* 1999; 14:2938-40.
22. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11:391-410.



23. Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR, Borato MG, Hayashida SAY. Menopausa precoce. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. São Paulo: Revinter, 2005. p.384-90.
24. Halbe HW, Hotta EH, Sakamoto LC, Lopes CMP, Bagnoli VR. Auto-imunidade e ovário. RBM Ginecol Obstet 1994; 5:525-31.
25. Hayashida SAY, Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR, Yokoshi K, Graciotto OR. Adenomas hipofisários: aspectos clínicos e terapêuticos. Rev Ginecol Obstet 1990; 1:183-181.
26. Kinch RAH, Plankett ER, Smouth MS, Carr DH. Primary ovarian failure: a clinicopathological and cytogenetic study. Am J Obstet Gynecol 1965; 91:630-41.
27. Lamar CA, DeCherney AH. Fertility preservation: state of the science and future research directions. Fertil Steril 2008; 91:316-9.
28. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 18:2917-31.
29. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005; 353:64-73.
30. Lopes CMC. Aderência intra-uterina. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. São Paulo: Revinter, 2005. p.98-202.
31. Loutradis D, Drakakis P, Vemvolaki E, Antisaklis A. Different ovarian stimulation protocols for woman with diminished ovarian reserve. Assist Reprod Genet 2007; 24:597-611.
32. Macchia R, Moreno F, Peroba MAB, Bagnoli VR. Esterilidade primária: síndrome dos ovários resistentes às gonadotropinas. Rev Ginecol Obstet 1997; 8:47-8.
33. Meirov D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update 2001; 6:535-43.
34. Pfeifer SM, Coutifaris C. Reproductive technologies 1988: options available for the cancer patient. Med Pediatr Oncol 1999; 33:34-40.
35. Plante M, Roy M. Fertility-preserving options for cervical cancer. Oncology (Willston Park) 2006; 20:479-88.
36. Silva Filho AL, Carmo GA, Athayde GR, Assis ME, Almeida RH, Lamaita RM et al. Safe fertility-preserving management in gynecological malignancies. Arch Gynecol Obstet 2007; 275:321-30.



37. Singh KL, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005; 11:69-89.
38. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986; 68:847-9.
39. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril* 2008; 91:935, e15-16.
40. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Citogenética clínica: princípios gerais e anormalidades autossômicas. In: Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson: Genética médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.138-57.
41. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restaure ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 5:483-92.
42. Varghese AC, Plessis SS, Falcone T, Agarwal A. Cryopreservation/transplantation of ovaries tissue and in vitro maturation of follicles and oocytes: challenges for fertility preservation. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:47.
43. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MB, Spritzer PM. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:920-9.
44. West ER, Zelinsk MB, Kondapalli LA, Gracia C, Chang J, Coutfaris C et al. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2):289-95.

## Questões

**1. Qual é a causa mais comum do climatério precoce?**

- a. Anomalias cromossômicas.
- b. Síndrome do X frágil.
- c. Doenças autoimunes.
- d. Iatrogênica.
- e. Idiopática.

**2. O método mais eficaz para conseguir gestação no climatério precoce é:**

- a. Criopreservação de embrião.
- b. Gonadotropinas em altas doses.
- c. Criopreservação de tecido ovariano.
- d. Fertilização *in vitro* de oócito doado.
- e. Qualquer uma das alternativas acima conduz ao mesmo resultado.

**3. Na insuficiência ovariana precoce, os valores de FSH são:**

- a. Baixos.
- b. Normais.
- c. Altos.
- d. Diagnóstico indefere dos valores de FSH.
- e. O melhor índice é o LH.

## Síndrome Metabólica | CASO 42

José Maria Soares Júnior  
Ricardo dos Santos Simões  
Maria Cândida Pinheiro Baracat  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

M.A.S., 55 anos de idade, parda, viúva, dona de casa, natural de Minas Gerais e residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Fraqueza, artralgia e formigamento desde a última menstruação, há aproximadamente 3 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente informa que, após o último fluxo menstrual, começou a apresentar fraqueza, artralgia e formigamento, há cerca de 3 anos. Concomitantemente, informa aumento de peso de 12 kg nos últimos 6 meses. Refere também presença de manchas escurecidas na região do pescoço, axilas, mamas e raiz das coxas que se acentuaram nos últimos meses. Informa ainda perda de renda familiar e aumento de ingestão de alimentos gordurosos e carboidratos, com diminuição do consumo de frutas, verduras e carnes.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Regiões cervical, axilar, mamária e extremidades (coxas) com presença de manchas escurecidas.

**Antecedentes pessoais** Refere diabetes gestacional e informa hipertensão arterial sistêmica medicada com metildopa, 500 mg, a cada 12 horas, e nifedipina, 10 mg, a cada 12 horas, ambos por via oral. Nega cirurgias prévias.



**Antecedentes familiares** Mãe e pai hipertensos e diabéticos. Avó paterna falecida por acidente vascular encefálico. Avó materna falecida por câncer mamário.

**Antecedentes ginecológicos** Pubarca aos 11 anos e telarca aos 12 anos de idade. Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais irregulares desde a menarca, referindo intervalos de mais de 60 dias entre os fluxos, na maioria das vezes.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação aos 17 anos de idade. Refere três parceiros. Nega dispareunia ou sangramento ao coito, bem como distúrbios na libido e no orgasmo.

**Antecedentes obstétricos** Refere três gestações com dois partos normais e um abortamento. Primeiro parto com RN pesando 3,780 kg, a termo e sem intercorrências durante a gestação. Segundo parto com RN pesando 4,105 kg, a termo e presença de diabetes gestacional, controlada com orientação nutricional e atividade física. A paciente relata que a última gestação terminou com abortamento.

**Métodos, anticoncepcionais** Após o abortamento, informa o emprego do DIU por 5 anos e, em seguida, o uso de camisinha.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 104 kg.
- Altura: 1,68 m.
- IMC: 36,8 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 150 × 85 mmHg.
- CA: 95 cm.
- CQ: 108 cm.
- Relação CA/CQ: 0,88.
- Tireoide: Normopalpável.
- Virilização e hirsutismo: Ausentes.
- *Acanthosis nigricans*: Presença em pescoço, axilas, região inframamária e sulco genitofemoral, bilateralmente.
- Índice de Ferriman-Gallwey: 7 (mento: 1; buço: 1; toráx: 1; supra-abdominal: 0; infra-abdominal: 2; coxa: 1; braço: 0; dorso: 0; região pré-sacral: 1).
- Extremidades: Telangiectasias em membros inferiores.

## Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações, abaulamentos ou cicatrizes. Complexo areolopapilar sem alteração bilateralmente. Durante a realização das manobras solicitadas, não houve alteração da inspeção. Parênquima mamário normal. Expressão negativa.
- Abdome: Globoso, RHA positivos e sem outras alterações ao exame.
- Vulva: Pilificação normal para sexo e idade. Formações vestibulares e labiais sem alterações. Cicatriz de episiorrafia mediolateral direita. Procidência de parede vaginal anterior até a região himenal ao esforço solicitado. Não houve procidência de parede posterior ou perda urinária ao exame.
- Especular: Conteúdo vaginal fisiológico. Colo epitelizado.
- Toque: Colo normal posterior, consistência fibroelástica, indolor à mobilização. Fórnice vaginal posterior livre. Corpo uterino de tamanho normal e em AVF. Anexos não reconhecidos.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Hormonal

- FSH: 65 mUI/mL.
- Estradiol: 18 pg/mL.
- TSH: 3,21  $\mu$ U/mL.
- T4 livre: 1,45 ng/dL.
- Testosterona total: 26 ng/dL.
- Androstenediona: 2,8 ng/mL.

### Perfil metabólico

- Colesterol total: 257 mg/dL.
- HDL-colesterol: 39 mg/dL.
- LDL-colesterol: 189 mg/dL.
- Triglicérides: 233 mg/dL.
- Glicemia de jejum: 97 mg/dL.
- Insulina de jejum: 28 mg/dL.
- G/I: 3,46.
- HOMA-IR: 6,7.
- SHBG: 95,5 nmol/L.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Síndrome da pós-menopausa.
- Síndrome metabólica.

Diagnóstico etiológico

- Obesidade.
- Resistência insulínica.

Os critérios de diagnóstico de síndrome metabólica, segundo a IDF 2005, estão resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1** Fatores de risco e nível de definição de síndrome metabólica, segundo a IDF (2005)

Fatores de risco	Nível de definição
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal > 80 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	< 50 mg/dL
Pressão arterial sistêmica (máx./mín.)	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	> 100 mg/dL

Comentários

O hipoestrogenismo é responsável por numerosos eventos na pós-menopausa. As manifestações clínicas podem ser genitais e extragenitais. Figuram, entre as alterações do trato genital, mudanças significativas no trofismo da vulva, da vagina, do útero, das tubas uterinas, dos ovários e das estruturas pélvicas. Dos sintomas extragenitais, os mais referidos são os fogachos ou ondas de calor. Contudo, algumas pacientes podem se queixar de fraqueza, artralgia e formigamento. O diagnóstico de síndrome da pós-menopausa é baseado na ausência de fluxo menstrual por mais de 1 ano. Apesar de não ser essencial para identificar essa síndrome, o perfil hormonal contribui para confirmar o hipoestrogenismo. No entanto, esses sintomas não são específicos e podem ser resultantes também das consequências da obesidade sobre o organismo. Salienta-se ainda que a resistência insulínica pode piorar a obesidade e vice-versa.

A resistência insulínica caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, gerando importantes implicações metabólicas. Na mulher obesa, pode provocar deterioração da função das células beta do pâncreas, promovendo intolerância à glicose. Entretanto, nem sempre é fácil identificar a paciente com esse quadro.

Entre as diferentes técnicas descritas para análise da resistência insulínica, incluem-se o índice HOMA (medida pela seguinte fórmula: [insulina mUI/L × glicemia mmol/dL] ÷ 22,5) e o teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Este último consiste na administração de 75 g de glicose e subsequente determinação da glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60 e 120 minutos, bem como na análise da relação entre glicemia e insulina (G/I),



cujo valor considerado normal é menor do que 4,5. O TTOG é provavelmente o método mais simples para avaliar a resistência à insulina e a intolerância à glicose em mulheres com resistência insulínica. Outro cálculo matemático empregado para o diagnóstico dessa afecção é o teste QUICKI (*quantitative sensitivity check index*). Contudo, diversos investigadores concordam que a *acantose nigricans* seria o sinal mais preciso para identificar as pacientes com hiperinsulinemia.

As mulheres obesas devem ser avaliadas quanto à presença de resistência à insulina, e é imperativo pesquisar a ocorrência de outros agravos, como hipertensão arterial, dislipidemias, obesidade central e intolerância à glicose, bem como o desenvolvimento da síndrome metabólica.

As mudanças no estilo de vida, observadas a partir da segunda metade do século XX, que incluíram alterações nos hábitos alimentares e a adoção de estilo de vida sedentário, contribuíram para a dislipidemia, obesidade, diabetes melito e hipertensão. A concomitância de todas essas alterações compõe a chamada síndrome metabólica, que cursa com importante aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares severas.

A exata natureza dos mecanismos implicados nas alterações lipoproteicas da síndrome de resistência insulínica ainda não foi totalmente esclarecida; porém, a hiperinsulinemia tem um papel central nesse processo, visto que implica modulação de enzimas-chave do metabolismo lipídico. Os agonistas de receptores nucleares ativados pelos proliferadores do peroxisina (PPAR) são capazes de induzir a melhora na resistência insulínica e na dislipidemia associada. Esse achado evidencia o papel relevante desses receptores na regulação de diversas vias metabólicas relacionadas com a homeostase glicídica, a pressão arterial, a adipogênese e o metabolismo lipídico.

As condições que cursam com hiperinsulinemia, em geral, estão associadas à chamada tríade lipídica: aumento moderado de triglicérides, redução do HDL-colesterol e presença de níveis aumentados de LDL pequenas e densas. No adipócito, a resistência insulínica provoca aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado, determina menor supressão na síntese de VLDL. O resultado do processo é a liberação de um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicérides, os quais, por sua vez, geram uma cascata de eventos de troca que culminam com a redução nos níveis de colesterol na HDL. Outras alterações, tais como a redução da ação da lipoproteína-lipase e o aumento da ação da lipase hepática, também são necessárias para a completa expressão fenotípica da tríade lipídica, contribuindo para a transformação de LDL em partículas de menor diâmetro e de maior densidade, assim como para a manutenção do estado de lipemia pós-prandial, com a circulação de lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol.

O conceito de síndrome metabólica engloba, portanto, um estado de anormalidades clínicas e laboratoriais associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O perfil lipídico clássico dessa síndrome caracteriza-se por elevação



dos triglicérides e dos níveis de lipoproteínas pequenas e densas, bem como pela redução do HDL-colesterol. Essas condições somam-se aos demais componentes para determinar elevação do risco cardiovascular e morte prematura, que podem ocorrer nas mulheres com obesidade, resistência insulínica e síndrome metabólica. Contudo, seu diagnóstico não é fácil, o que exigiu a realização de consenso, sendo o mais recente feito em 2005 pela Federação Internacional de Diabetes, conhecida como IDF (International Diabetes Federation). Identificou-se que a circunferência abdominal seria mais importante e deveria ser associada a dois outros critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica (Tabela 1). A importância da medida abdominal seria pelo fato de poder refletir a obesidade visceral, condição que, por sua vez, pode ser associada à disfunção endotelial e ao risco de doença cardiovascular.

Na transição menopausal e na pós-menopausa, há a tendência de aumento do risco para obesidade e uma mudança da distribuição da gordura corporal, a qual tende a prevalecer na região abdominal. As alterações da composição e da distribuição de gordura corpórea nessa fase da vida da mulher estão relacionadas com a diminuição do estrogênio circulante e, também, com o aumento da relação androgênio/estrogênio. No entanto, há ainda controvérsias sobre essa hipótese. Hoje, acredita-se que a falta de exercícios físicos regulares e hábitos alimentares errôneos associados à ingestão de alimentos hipercalóricos sejam também responsáveis pelo maior risco de obesidade visceral e pelo desenvolvimento da síndrome metabólica.

Em um estudo epidemiológico com 676 mulheres que foram avaliadas antes da consulta ambulatorial de ginecologia, Fernandes et al. verificaram a ocorrência de obesidade em aproximadamente 24% das entrevistadas, das quais 64% se concentravam nas faixas etárias entre 40 e 59 anos. Deve-se ressaltar que muitas dessas mulheres encontravam-se no período de transição menopausal e na pós-menopausa. Assim, é necessário que o ginecologista fique atento às repercussões negativas da obesidade durante essa fase da vida e que uma terapia adequada seja instituída para essas mulheres.

## TRATAMENTO

Após avaliação cardiológica e psicológica, o tratamento adotado consistiu na orientação nutricional com dieta hipocalórica e hipolipídica (redução de 700 kcal ao dia) associada à prática de atividade física regular e moderada cinco vezes por semana (acompanhada por um profissional de educação física) e ao uso de fármacos para auxiliar na redução do peso. Concomitantemente, foi introduzido o agente sensibilizador do receptor de insulina (metformina).

O fármaco empregado foi a sibutramina, que é um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina. Seu mecanismo de ação é central e periférico, reduzindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto calórico. A dose recomendada é de 10 a 20 mg/dia. Os principais efeitos colaterais referidos são boca seca, constipação, taquicardia, sudorese e eventual aumento da pressão arterial.



A dose inicial da metformina foi 500 mg/dia, aumentando gradativamente (a cada 3 semanas) até a dose de 850 mg/dia, ministrada 3 vezes/dia. A dose de sibutramina empregada foi de 10 mg/dia.

Durante o acompanhamento, a paciente referiu boca seca e sintomas gastrointestinais, principalmente o aumento das evacuações (2 a 3 vezes ao dia) nos primeiros meses de tratamento. A cada 6 meses, a dieta e a atividade física eram ajustadas às necessidades.

### Resposta clínica

Durante o tratamento, houve clareamento da *acantose nigricans* e perda de peso. Após 1 ano e 8 meses de tratamento, o peso da paciente reduziu para 82 kg, e o IMC foi calculado em 29,1 kg/m<sup>2</sup>. A circunferência abdominal obtida foi de 85 cm, e os parâmetros clínicos e laboratoriais referentes à síndrome metabólica estavam dentro da normalidade. A paciente foi então orientada quanto à realização de exercícios para fortalecer a musculatura e o uso de metformina foi reduzido para 2 vezes/semana. Além disso, foram fornecidas orientações sobre a dieta de alimentos ricos em cálcio, bem como sobre a exposição à luz solar durante os exercícios.

### CONCLUSÃO

Em muitas pacientes, o apoio psicológico para a recuperação da autoestima é fundamental para o sucesso do tratamento, que se baseia em dieta alimentar balanceada e atividade física regular. Em casos com obesidade acentuada, pode ser indicado de maneira conjunta o tratamento farmacológico (sibutramina).

Na orientação nutricional, deve-se observar que a quantidade de calorias consumidas diariamente deve ser inferior à quantidade de calorias despendida pela atividade física e que a ingestão de alimentos hipercalóricos precisa ser reduzida. Essa mudança deve ser acompanhada por um profissional da área de nutrição.

Para pacientes com IMC de 27 a 35 kg/m<sup>2</sup>, a diminuição de 300 a 500 kcal/dia resultará em uma perda de peso de cerca de 450 g/semana, ou seja, cerca de 10% de seu peso em 6 meses. Para pacientes com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, uma diminuição de 500 a 1.000 kcal/dia levará a uma perda de peso de cerca de 450 a 900 g/semana, aproximadamente 10% do peso em 6 meses.

Após os 6 meses de tratamento, tendo sido alcançada a perda de peso de aproximadamente 10%, o indivíduo passará a gastar menos energia. Desse modo, caso seja necessário que perca mais peso, deverá ser feito um ajuste na dieta e na atividade física.

Sabe-se que há perda do efeito dos medicamentos quando são temporariamente suspensos (como ocorre também com medicação antidiabética ou anti-hipertensiva). Por isso, aconselha-se que a duração do tratamento seja prolongada conforme necessário, em particular nas pacientes que apresentam outros fatores de risco para doença cardiovascular, como a síndrome metabólica. Deve-se também observar que os medicamen-



tos disponíveis atualmente não têm um longo tempo de avaliação clínica. Por essa razão, o acompanhamento deve ser mais rigoroso e multidisciplinar. Além disso, o clareamento da pele nas regiões de *acantose nigricans* é um bom parâmetro de melhora clínica da resistência insulínica. Portanto, após alguns meses de tratamento, a dose também deve ser ajustada.

Finalmente, as pacientes na pós-menopausa e que perdem muito peso, sem acompanhamento nutricional adequado ou exercícios físicos, apresentam maior risco de sofrer complicações, principalmente no metabolismo ósseo, e têm maior chance de desenvolver osteoporose e outras alterações metabólicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baracat EC, Soares Jr JM, Massad Costa AM, Haidar MA, Rodrigues de Lima, G. Climatério. In: Cintra do Prado F, Ramos J, Ribeiro do Valle J, Borges DR, Rothschild HA. Atualização terapêutica, 22ª edição. São Paulo: Artes Médicas, 2005. p.689.
2. Baracat EC, Soares Jr JM. Obesidade: um problema para o ginecologista? Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27(2):1-2.
3. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2007; 66(4):513-7.
4. Fernandes AMS, Leme LCP, Yamada EM et al. Avaliação do índice de massa corpórea em mulheres atendidas em ambulatório geral de ginecologia. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27(2): 69-74.
5. Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(2):235-44.
6. Legro RS, Castracane D, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls CME review article. Obstet Gynecol Surv 2004; 59:41-54.
7. Lovejoy JC. The menopause and obesity. Prim Care 2003; 30(2):317-25.
8. Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 133(2):203-7.
9. Soares Jr JM, Espósito IC, Patriarca MT, Baracat EC. Obesidade. In: Baracat EC, Rodrigues de Lima G (eds). Guia de ginecologia. Barueri: Manole, 2005. p.385-94.
10. Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormone therapy. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th. Speroff L, Fritz MA. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
11. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2004; 160(9):912-22.

## Questões

### 1. Qual é o melhor parâmetro para identificar a resistência insulínica?

- a. Glicemia de jejum > 100 mg/dL.
- b. Índice de HOMA-IR < 2,7.
- c. *Acantose nigricans*.
- d. Sobrecarga glicêmica de 2 horas.
- e. Índice de QUICK < 0,33.

### 2. Como deve ser o tratamento da síndrome metabólica na pós-menopausa?

- a. É de responsabilidade apenas do ginecologista.
- b. É de responsabilidade apenas do cardiologista.
- c. É de responsabilidade apenas do endocrinologista.
- d. É de responsabilidade apenas dos profissionais relacionados com a nutrição e a atividade física.
- e. Multidisciplinar, é de responsabilidade de todos os profissionais acima citados, incluindo o psicólogo.

### 3. O que é a metformina?

- a. Agente que reduz a insulina, podendo levar à hipoglicemia na maioria dos casos.
- b. Agente sensibilizador do receptor de insulina que melhora a resposta do organismo à insulina.
- c. Agente que interfere na absorção intestinal da glicose na maioria dos casos.
- d. Agente que age no receptor PPAR-J e não melhora a resistência insulínica.
- e. Agente hipoglicemiante que melhora a resistência insulínica.





## Hirsutismo e Acne | CASO 43

Daniella De Grande Curi

Vicente Renato Bagnoli

Álvaro Anzai

Angela Maggio da Fonseca

### IDENTIFICAÇÃO

R.R.N.S., 14 anos de idade, branca, estudante, natural e procedente de São Paulo.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Acne e aumento de pelos desde os 10 anos de idade.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com queixa de aumento de pelos e acne na face desde os 10 anos de idade. Refere aumento progressivo da pilificação e pele oleosa. Depois de apresentar menarca aos 9 anos de idade, ficou sem menstruar por 10 meses; após esse período, ocorreu a normalização dos ciclos, sem alteração no momento da consulta.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Mãe tem síndrome dos ovários policísticos; tia materna hirsuta; dois primos tiveram puberdade precoce. Nega consanguinidade.

**Antecedentes ginecológicos** Telarca aos 7 anos, pubarca aos 8 anos e menarca aos 9 anos de idade. Ciclos regulares com duração de 4 dias e intervalo de 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Virgem.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral.
- PA: 100 × 80 mmHg.
- Peso: 74,5 kg.
- Altura: 1,68 m.
- IMC: 26,2 kg/m².
- CA: 95 cm.
- Acne grau II na face.
- Acantose ausente.
- Galactorreia ausente.
- Sem sinais de virilização.
- Índice de Ferriman-Gallwey: 9 (hirsutismo leve); lábio superior: 2; mento: 2; tórax: 0; abdome superior: 0; abdome inferior: 2; coxa: 1; braço: 0; dorso: 0; nádegas: 2.

Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, sem nódulos palpáveis, expressão negativa.
- Abdome: NDN.
- Vulva: Formações labiais normais; ausência de clitoromegalia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

A Tabela 1 indica os resultados e os valores de referência obtidos para esses exames.

Tabela 1 Exames laboratoriais basais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência*
LH (IU/L)	2,7	2,2 a 6,8
FSH (IU/L)	5,7	2,4 a 9,3
Estradiol (pg/mL)	34,6	22 a 215
Androstenediona (ng/mL)	2,8	0,4 a 2,7
Testosterona total (ng/dL)	43	14 a 98
Testosterona livre (pmol/L)	30	2,0 a 45
SDHEA (ng/mL)	2.412	851 a 3.680
Prolactina (ng/mL)	4,9	2,0 a 15,0
TSH (uU/mL)	2,5	0,4 a 4,5
Progesterona (ng/mL)	0,4	0,4 a 1,1

\*Valores de referência para fase folicular.

**De imagem**

A USG pélvica revelou útero e ovários sem alterações. A pesquisa de progesterona ovulatória no 21º dia do ciclo menstrual indicou progesterona 9,5 ng/mL (ovulação > 5 ng/mL).

A paciente apresentava queixa de aumento de pilificação e acne, sem alteração menstrual e sem alteração na ultrassonografia. Não apresentava androgênios elevados, além de ter sido detectada progesterona ovulatória, o que indicou a presença de ciclos ovulatórios.

Com esses dados, pode-se concluir que a paciente não apresentava causa aparente de hiperandrogenismo, ficando como hipóteses diagnósticas hirsutismo idiopático e acne vulgar. Foi realizado academicamente um teste da cortrosina, para afastar a deficiência da 21-hidroxilase [(defeito enzimático mais comum na hiperplasia suprarrenal forma não clássica (HAC-NC))], cujo resultado foi negativo, como mostra a Tabela 2.

**Tabela 2**   Teste da cortrosina

Dosagens hormonais	Tempo -60 (min)	Tempo 0 (min)	Tempo 60 (min)
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	1,4	0,4	1,7
Cortisol (ug/mL)	14,3	6,7	18,4

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

- Hirsutismo idiopático.
- Acne vulgar.
- Sobrepeso.

**CONDUTA**

Como a paciente não mantinha relação sexual, optou-se por espironolactona, VO, 200 mg/dia. Além disso, foi orientada a reduzir o peso.

**Primeiro retorno (3 meses)** Nessa ocasião, a paciente retornou em uso regular de espironolactona, apresentando sangramento menstrual fora do período habitual (escapes). Referiu melhora do hirsutismo, mas não da acne.

Em virtude da alteração menstrual e da não modificação do quadro clínico, optou-se por associar contraceptivo hormonal oral (etinilestradiol 30 mcg + gestodeno 75 mcg) e espironolactona 200 mg/dia.

**Segundo retorno (6 meses)** Nesse retorno, a paciente apresentou ciclos menstruais regulares, melhora da acne e da pilificação na face. Referiu epigastralgia associada ao uso da espironolactona. Ao exame, observaram-se apenas alguns comedos de grau I na face e hirsutismo com pontuação 7 no índice de Ferriman-Gallwey.

Como conduta, optou-se pela manutenção do uso de anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) e indicou-se a redução da dose de espironolactona para 100 mg/dia, em razão do quadro de epigastralgia.



## COMENTÁRIOS

### Hirsutismo

O hirsutismo é o sinal clínico clássico do excesso androgênico e caracteriza-se pela presença de pelos terminais na mulher em áreas anatômicas características de distribuição masculina, como face, tórax e parte interna da coxa. Deve ser diferenciado da hipertrichose, pois possui etiologia distinta, podendo ser congênito ou adquirido. A hipertrichose é o engrossamento e hiperpigmentação de pelos velosos (textura fina) nas áreas onde já existem normalmente.

O excesso de pelos é uma das queixas mais frequentes entre as mulheres, porém muito subjetiva. É importante que, durante a avaliação do hirsutismo, sejam recordadas as diferenças étnicas: asiáticas têm menos pelos, enquanto as mediterrâneas apresentam pilificação mais intensa.

### *Fisiopatologia*

O hirsutismo resulta da interação entre os androgênios plasmáticos e a sensibilidade do folículo piloso ao androgênio. A sensibilidade do folículo é determinada em parte pelo metabolismo local dos androgênios, particularmente pela conversão da testosterona em diidrotestosterona (androgênio mais potente) pela ação da 5-alfa-redutase e pela posterior ligação dessas moléculas ao receptor androgênico.

Algumas mulheres apresentam hirsutismo sem androgênios elevados, sendo chamado de hirsutismo idiopático. Nesses casos, a sensibilidade aumentada seria decorrente de uma maior habilidade de metabolização ou ligação dos androgênios às células pilosas, ou ainda de algum mecanismo de expressão gênica capaz de amplificar o RNA normal e a síntese proteica.

### *Etiologia*

O hirsutismo pode ser classificado em três categorias:

- excesso de androgênios produzido pelos ovários ou suprarrenais;
- aumento na sensibilidade cutânea aos androgênios circulantes;
- outras situações que envolvam alterações secundárias no transporte e/ou metabolismo de androgênios.

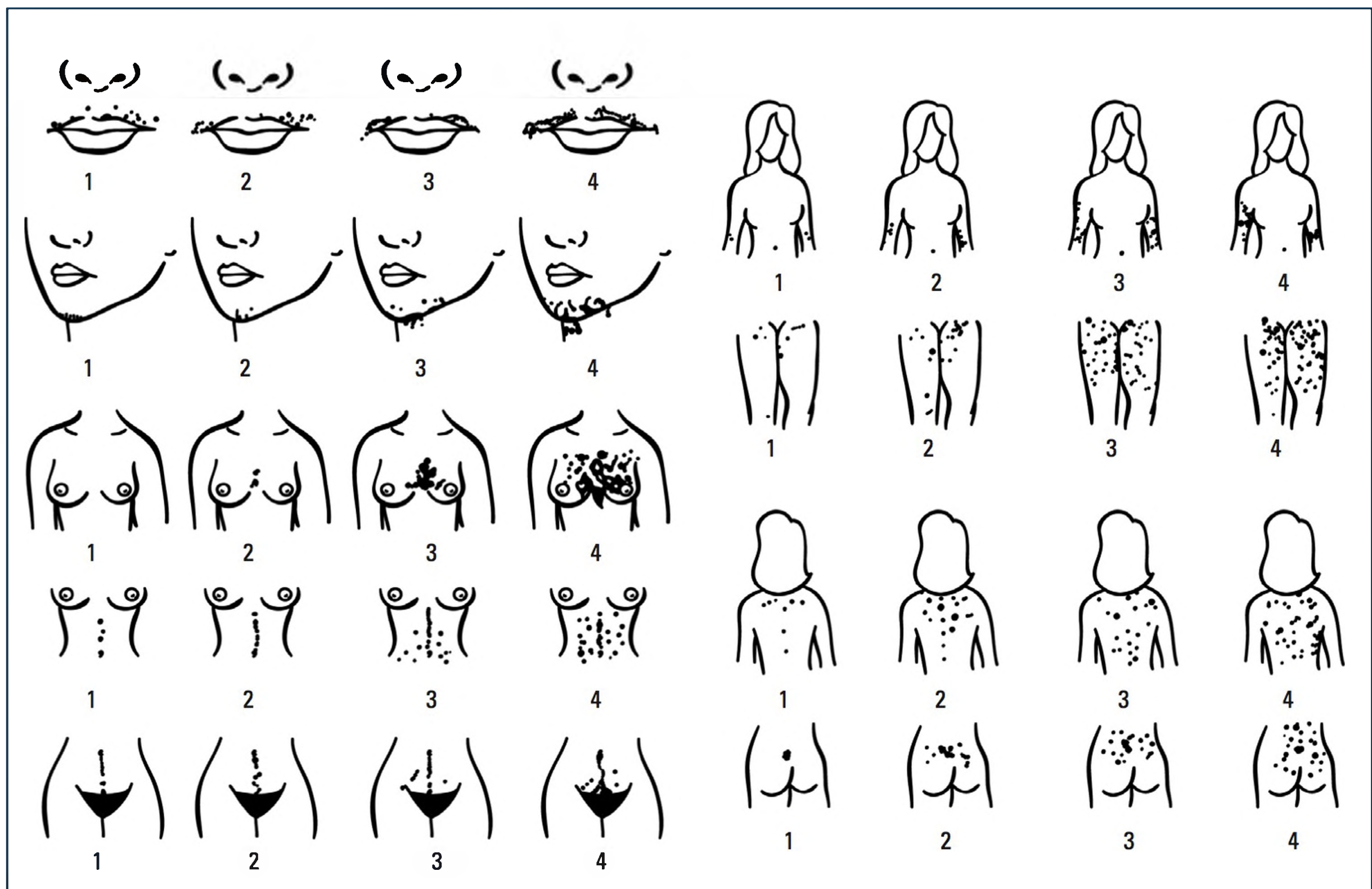
No primeiro caso, estão agrupados a síndrome dos ovários policísticos (SOP), a hiperplasia suprarrenal congênita na forma não clássica ou de início tardio (HAC-NC), a síndrome de Cushing e os tumores produtores de androgênios ovarianos ou suprarrenais. O segundo grupo corresponde ao hirsutismo idiopático, quando não há anormalidade endócrina aparente. E no terceiro grupo, por fim, englobam-se outras situações, como doenças da tireoide, hiperprolactinemia, uso de fármacos (fenotiazinas, danazol,

metirapona, ciclosporina, entre outras), que podem levar secundariamente ao quadro de hirsutismo.

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico do hirsutismo é clínico, sendo necessário realizar anamnese e exame físico completos. É preciso também pesquisar o início e a evolução do hirsutismo, assim como os sintomas associados (acne, seborreia, alopecia), além de determinar data da menarca, padrão menstrual, paridade e antecedentes familiares, incluindo história familiar de diabetes e uso de medicamentos (ácido valproico, esteroides anabolizantes, danazol). Do mesmo modo, deve-se investigar a presença de sintomas sugestivos de disfunção tireoidiana ou suprarrenal ou hipostrogenismo. Sinais de virilização, como hipertrofia de clitóris, aumento da massa muscular e alteração do tom de voz, bem como a presença de galactorreia, também precisam ser analisados.

Para a avaliação inicial e posterior análise da evolução clínica do hirsutismo, utiliza-se o índice de Ferriman-Gallwey (1961), modificado por Hatch et al. em 1981, que é definido pela soma da pontuação de nove áreas do corpo (de 0 a 4 pontos cada uma), conforme se pode observar na Figura 1. Considera-se hirsutismo quando o índice é igual ou maior que 8.



**Figura 1** Índice de Ferriman-Gallwey modificado por Hatch (1981).



### *Diagnóstico complementar*

Os exames laboratoriais e de imagem são solicitados de acordo com as hipóteses diagnósticas apoiadas pela avaliação clínica. Como pesquisa inicial, são solicitados: prolactina (para descartar hiperprolactinemia); TSH (para descartar disfunção tireoidiana); beta-hCG (em pacientes com amenorreia); dosagens basais de SDHEA e 17-hidroxiprogesterona (para afastar HAC-NC); testosterona total e livre basais; FSH e LH (na suspeita de hipogonadismo e de SOP) e ultrassonografia pélvica. Mais investigações serão necessárias de acordo com a suspeita clínica e as dosagens laboratoriais basais.

No hirsutismo idiopático, os ciclos menstruais são regulares e ovulatórios, a fertilidade está preservada e os valores dos androgênios circulantes são normais.

A SOP está frequentemente associada ao hirsutismo. Para seu diagnóstico, outras causas de hiperandrogenismo devem ser excluídas.

Valores basais de 17-hidroxiprogesterona maiores que 5 ng/mL ou após estímulo com ACTH acima de 17 ng/mL são diagnósticos de HAC-NC.

Na suspeita de síndrome de Cushing (estrias violáceas, fácies em lua cheia, obesidade central, atrofia muscular proximal, hipertensão arterial), deve ser solicitado cortisol urinário de 24 horas ou teste de supressão com 1 mg de dexametasona, VO, às 23 horas e dosagem do cortisol às 8 horas do dia seguinte. O cortisol urinário de 24 horas é o mais específico.

Valores de testosterona maiores que 200 ng/dL e valores elevados de SDHEA sugerem tumor da suprarrenal. Mesmo com valores hormonais de testosterona menores, deve-se suspeitar da presença de tumor quando ocorrer instalação e/ou evolução rápida do hirsutismo com sinais de virilização. Os exames de imagens, como ultrassonografia, ressonância nuclear magnética ou tomografia, serão necessários para a complementação diagnóstica.

### *Tratamento*

A abordagem terapêutica do hirsutismo depende da etiologia, pois determinados distúrbios necessitam de tratamentos específicos, enquanto no hirsutismo idiopático, HAC-NC e SOP, muitas vezes, o tratamento é sintomático.

Deve ser considerado também o grau de insatisfação do paciente com relação a sua imagem. Os casos de hirsutismo leve podem gerar mais estresse em determinados pacientes que outros cujo hirsutismo apareça de maneira mais intensa.

O tratamento pode ser medicamentoso e por métodos de remoção dos pelos, de acordo com a intensidade, a concentração de androgênios circulantes e o desejo do paciente.

#### **Tratamento medicamentoso**

O crescimento dos pelos não é sincrônico, e a fase de crescimento (anágena) varia de acordo com a área corporal (p.ex., em média de 4 meses para os pelos faciais). Todo o tratamento instituído necessita de, pelo menos, 6 meses para surtir efeito, pelo fato de o ciclo de crescimento do pelo ser longo.



- **AHCO:** Bem indicados quando a paciente não pode ou não quer engravidar. Podem ser administrados isoladamente ou associados a um antiandrogênico de acordo com a necessidade. Os contraceptivos orais atenuam o hiperandrogenismo, suprimindo a secreção do LH (com consequente diminuição da produção androgênica) e estimulando a produção hepática da SHBG (reduzindo a concentração de androgênios circulantes). Alguns contraceptivos ainda apresentam progestagênios com ação antiandrogênica, como a ciproterona e a drospirenona.
- **Espironolactona:** É um inibidor competitivo da aldosterona e apresenta atividade antiandrogênica mediante a inibição do receptor androgênico e a inibição da atividade da 5-alfa-redutase. A dose diária da espironolactona é de 100 a 200 mg/dia, dividida em duas administrações, e seu efeito é dose-dependente. Geralmente, é bem tolerado, mas pode causar irregularidade menstrual, hipocalcemia, hipotensão postural, além de ser dose-dependente e gerar risco de feminização do sexo masculino.
- **Acetato de ciproterona:** Possui ação progestogênica e antiandrogênica, suprimindo a secreção de LH e bloqueando o receptor androgênico. A dose varia de 50 a 100 mg/dia até a obtenção do efeito máximo de tratamento, sendo diminuída na fase de manutenção.
- **Finasterida:** Droga inibidora da 5-alfa-redutase tipo 2. A dose preconizada é de 2,5 a 5 mg/dia.
- **Glicocorticoides:** Os glicocorticoides são utilizados em mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita clássica. Na forma não clássica, não mostram benefícios quando comparados com os AHCO.

Lumachi e Rondinone (2003) compararam os tratamentos com espironolactona 100 mg, ciproterona 12,5 mg e finasterida 5 mg e não observaram diferença significativa entre eles. Outros estudos demonstraram efeitos semelhantes entre finasterida e espironolactona e entre finasterida e AHCO com 2 mg de ciproterona na redução dos pelos.

Quando não há melhora com monoterapia com AHCO, um antiandrogênico pode ser associado, preferencialmente a espironolactona ou a finasterida.

### Métodos de remoção dos pelos

Há duas modalidades de remoção dos pelos:

- **Temporária:** Através da depilação ou raspagem dos pelos. A depilação pode causar algum desconforto e, em alguns casos, hiperpigmentação; contudo, em algumas áreas do corpo é preferível que seja feita com lâmina, pois esse instrumento apenas corta o pelo, dando a ilusão de que ele está mais grosso, além de não interferir em seu ciclo de crescimento.
- **Permanente:** Também chamada de “redução progressiva dos pelos”. A eletrólise causa a destruição do folículo piloso. Apesar de eficaz, é uma técnica dolorosa e demorada por tratar cada pelo individualmente. Uma vantagem é que pode ser aplicada em qualquer tipo de pele e cor de pelo.

Recentemente, um grande número de *lasers* e luz intensa pulsada vem sendo desenvolvido tendo como alvo o folículo piloso. São eles: rubi, diodo, alexandrita, Nd:YAG e a luz intensa pulsada (LIP). Esses aparelhos têm a capacidade de tratar rapidamente grandes áreas com remoção duradoura dos pelos.

Os diferentes tipos de *laser* e as mudanças na fluência e na duração do pulso permitem amplas modalidades de tratamentos para os diferentes tipos de peles e pelos. As limitações são os custos, a dor e, em alguns casos, a despigmentação, com maior incidência de efeitos colaterais em peles mais escuras.

### Tratamentos tópicos

Em geral, cremes tópicos com antiandrogênicos (p.ex., finasterida) não dão bons resultados, além de causarem hiperemia e reações alérgicas. A eflornitina, um inibidor seletivo da ornitina descarboxilase – enzima necessária para o crescimento do pelo –, reduz o crescimento sem removê-lo. No entanto, com a interrupção da medicação, os pelos voltam a crescer. A preparação tópica de cloridrato de eflornitina a 13,9% (Vaniqa®) deve ser utilizada por, no mínimo, 6 a 8 semanas, para que os resultados sejam visualizados. Seu uso pode provocar prurido e pele seca.

## Acne

Acne vulgar é uma afecção do sistema pilossebáceo complexa e crônica, que ocorre predominantemente na face e na região anteroposterior do tórax. Normalmente, surge na adolescência e em adultos jovens, com intensidade variável.

### Fisiopatologia

A acne é uma doença dos folículos pilossebáceos, os quais apresentam glândulas sebáceas hipertrofiadas e pelos velosos. Sua origem é complexa, e pelo menos quatro eventos fisiopatológicos ocorrem nos folículos afetados: (1) estimulação da atividade da glândula sebácea mediada pelos androgênios; (2) queratinização anormal que conduz à obstrução folicular e à formação do comedo; (3) proliferação da bactéria *Propionibacterium acnes* no folículo; e (4) inflamação.

O desenvolvimento das glândulas sebáceas ocorre na puberdade pela ação de androgênios, sendo o mais importante a testosterona, que é convertida em diidrotestosterona pela enzima 5-alfa-redutase tipo 1. Além da testosterona, a deidroepiandrosterona tem sido associada à acne, principalmente na formação dos comedos. Com o aumento da retenção sebácea, ocorre proliferação bacteriana, em especial da *P. acnes*, que vai hidrolisar os triglicérides do sebum, liberando ácidos graxos livres e glicerol, que contribuem para a formação do microcomedo e para o surgimento de reações inflamatórias.

Em adição a esses quatro mecanismos básicos, fatores genéticos, estresse e possivelmente a dieta podem influenciar no desenvolvimento e na severidade da acne.



*Manifestações clínicas*

As manifestações clínicas variam desde comedos não inflamatórios até pápulas, pústulas e cistos. Na maioria dos pacientes com acne, essas lesões estão associadas em várias extensões. De acordo com o número e os tipos de lesões é que se definem as formas clínicas ou os graus da acne vulgar, listados no Quadro 1.

**Quadro 1** Formas clínicas da acne vulgar

Formas clínicas	Grau	Lesões/Sintomas
Acne não inflamatória	Acne comedônica ou Acne grau I	Microcomedos Comedos fechados Comedos abertos
Acne inflamatória	Acne pápulo-pustulosa ou Acne grau II	Comedos abertos Pápulas com ou sem eritema inflamatório e pústulas
	Acne nódulo-abscedente ou Acne grau III	Comedos abertos Pápulas Pústulas Nódulos
	Acne conglobata ou Acne grau IV	Abscessos Fístulas Bridas Lesões queloidianas
	Acne fulminante ou Acne grau V	Acne nódulo-abscedente Febre Poliartralgia Pode haver necrose ou hemorragia em algumas lesões

*Diagnóstico*

O diagnóstico é clínico e geralmente não requer diagnóstico diferencial. Na pós-adolescência, a causa da acne deve ser distinguida das várias formas de erupção acneiforme causadas por cosméticos, medicamentos tópicos, por fricção, óleos e graxas, pesticidas, além de alguns medicamentos via oral, como androgênios, corticosteroides, ciclospori-na, fenobarbitúricos, isoniazida, entre outros.

A rosácea pode apresentar pápulas foliculares, mas a idade, a predominância no sexo feminino, o eritema e a sua localização médio-facial e frontal permitem o diagnóstico.

*Etiologia*

A hipersecreção sebácea pode ocorrer tanto por aumento dos androgênios circulantes quanto pela resposta hipersecretória da glândula ao estímulo androgênico. A 5-alfa-re-

ductase fica elevada em pacientes com acne, e um maior número de receptores pode ser encontrado nas glândulas sebáceas.

Qualquer distúrbio que leve ao excesso de androgênios ou que altere o seu transporte ou metabolismo pode causar acne.

### *Tratamento*

Assim como no hirsutismo, o tratamento depende da etiologia da doença. Na acne vulgar, a principal morbidade é a psíquica. O tratamento é feito de acordo com o grau da acne, podendo ser tópico ou sistêmico.

#### Tratamento tópico

Os retinoides, derivados da vitamina A, previnem a formação dos comedos pela normalização da descamação do epitélio folicular. Os principais retinoides tópicos são a tretinoína, o adapaleno e o tazaroteno, que reduzem o número de comedos e lesões inflamatórias em 40 a 70%.

A tretinoína pode ser formulada em gel nas concentrações de 0,01 e 0,025%, e em creme nas concentrações de 0,025, 0,05 e 0,1%. Pode ocorrer eritema, edema e descamação, que são dose-dependentes. O adapaleno está disponível em gel, creme e solução, a 0,1%, com a mesma eficácia.

Apresentações comerciais:

- Tretinoína: Vitacid gel®, Vitanol A®.
- Adapaleno: Differin®.

#### Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos mais utilizados são clindamicina, eritromicina, tetraciclina e peróxido de benzoíla. O ácido azelaico também pode ser considerado nesse grupo em virtude de sua ação antibacteriana contra a *P. acnes*.

O uso desses medicamentos pode deixar a pele seca, com eritema e descamação. Para prevenção de resistência bacteriana, tem sido recomendada a associação de antibióticos com o peróxido de benzoíla. A associação entre antibiótico e retinoides também é eficaz. Qualquer associação deve ser feita por, no mínimo, 6 a 8 semanas, 1 ou 2 vezes/dia.

Apresentações comerciais:

- Peróxido de benzoíla: Solugel® (4%), Solugel plus® (8%).
- Ácido azelaico: Azelan gel®.
- Adapaleno + clindamicina: Adacne Clin gel®.
- Isotretinoína + eritromicina: Isotrexin®.



Antibióticos orais

Os antibióticos sistêmicos utilizados para o tratamento da acne vulgar têm propriedades antibacteriana e anti-inflamatória. Eles reduzem o número de *P. acnes* nos folículos e inibem a produção de citocinas inflamatórias.

Os principais antibióticos sistêmicos utilizados para o tratamento da acne vulgar são a tetraciclina, a doxiciclina, a minociclina e a eritromicina por um período mínimo de 12 semanas. As posologias e os possíveis efeitos adversos estão listados no Quadro 2.

**Quadro 2** Posologias e efeitos adversos dos principais antibióticos utilizados no tratamento da acne vulgar

Fármaco	Posologia	Principais efeitos adversos
Tetraciclina	500 mg 2 vezes/dia	Dispepsia, candidíase vaginal, fotossensibilidade Não deve ser utilizada em crianças menores de 10 anos
Doxiciclina	50 a 100 mg 2 vezes/dia	Vertigens, ataxia, lúpus induzido por drogas (fármacos) e hepatite autoimune
Minociclina	50 a 100 mg 2 vezes/dia	Tonturas, candidíase vaginal, dispepsia, urticária, pigmentação da pele e prurido
Eritromicina	500 mg 2 vezes/dia	Náuseas e vômitos, diarreia, inapetência

Tratamentos hormonais

O tratamento hormonal da acne vulgar é baseado na ação dos androgênios na fisiopatologia dessa condição. São utilizados os AHCO e os bloqueadores de receptores androgênicos, como a ciproterona e a espironolactona. Seus mecanismos de ação e posologia foram referidos no tratamento do hirsutismo, não havendo alteração no tratamento da acne vulgar.

Isotretinoína oral

A isotretinoína é um metabólito da vitamina A que inibe a diferenciação e a proliferação da glândula sebácea, reduz o tamanho da glândula e normaliza a descamação epitelial. A normalização do folículo se mantém após o decurso do tratamento. É indicada para o tratamento da acne severa ou quando não houve resposta a outros tratamentos.

A posologia é de 1 a 1,5 mg/kg/dia, subdividida em duas ou três administrações e reduzida gradualmente, porém com dosagem mínima de 0,5 mg/kg/dia. O período mínimo de tratamento é de 5 meses, e a dosagem total durante esse período não deve ultrapassar 120 mg/kg.

Os efeitos adversos mais comuns são boca e olhos secos, dor de cabeça e nas costas e epistaxe. Os efeitos menos frequentes são hipertensão craniana benigna (devendo-se, neste caso, descontinuar o tratamento) e elevação das enzimas hepáticas e lipídios, especialmente triglicérides. É necessário que seja feita contracepção adequada durante e após 6 semanas do término do tratamento, em virtude da ocorrência de malformações fetais.

Recomendam-se dois testes de gravidez negativos antes de se iniciar o tratamento, além de enzimas hepáticas, colesterol total e frações, bem como triglicérides. O perfil lipídico e o teste de enzimas hepáticas são repetidos nas semanas 4 e 8.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-62.
2. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4416-9.
3. Blethen SL, Chasalow FI. Overnight dexametasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. *Steroids* 1989; 54:185-93.
4. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel vs tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998; 139(52):48-56.
5. Dierickx CC. Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19(4):267-75.
6. Ellis CN, Millikan LE, Smith E, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gelin the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139(52):41-7.
7. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1989; 1(2):60-3.
8. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1):S1-S37.
9. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57(1):20-35.
10. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292(6):726-35.
11. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(7):815-30.
12. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62:288-307.



13. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985; 43:200-5.
14. Lumachi F, Rondinone R. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 2003; 79(4):942-6.
15. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1105-20.
16. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:89-94.
17. Olsen EA. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:143-55.
18. Randall VA. Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol* 1994; 40(4):439-57.
19. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10:205-8.
20. Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist* 1993; 9:109-12.
21. Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F, Muderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:348-52.
22. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.292-306.
23. Schmidt JB, Spona J, Huber J. Androgen receptor in hirsutism and acne. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 76:1111-4.
24. Somani N, Harrison S, Bergfeld WF. The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther* 2008; 21(5):376-91.
25. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset suprarrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:642-6.
26. Spritzer PM. Hirsutismo: diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2006; 1-9.
27. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:490-6.
28. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 5-alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105:209-14.
29. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1070-3.
30. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34:29-40.
31. Trueb RM. Causes and management of hypertrichosis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(9):617-27.

32. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (4):CD001125.
33. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 1995; 63:3158-65.
34. Webster GF, Guenther L, Poulin YP, Solomon BA, Loven K, Lee. A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. Cutis 2002; 69(2):4-11.
35. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. J Am Acad Dermatol 2003; 48(2):161-79.
36. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized investigator blinded study. J Am Acad Dermatol 2003; 49:211-7.
37. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. Int J Dermatol 2007; 46:94-8.



## Questões

**1. Assinale a alternativa verdadeira em relação ao caso clínico apresentado neste capítulo:**

- a. A metformina deveria sempre ser o tratamento de escolha para a paciente.
- b. A espironolactona é um antiandrogênio que atua inibindo o receptor androgênico, sendo bem indicado neste caso tanto para a acne quanto para o hirsutismo.
- c. O tratamento do hirsutismo é simples e requer um curto período de tratamento para que sejam vistos bons resultados.
- d. Os glicocorticoides não são utilizados com frequência na forma não clássica da hiperplasia suprarrenal.
- e. O melhor tratamento é o cirúrgico com ressecção de parte do ovário para diminuir a produção androgênica.

**2. Assinale a alternativa correta quanto ao tratamento da acne vulgar:**

- a. A tretinoína oral deve ser utilizada em todas as formas de acne, pois é livre de efeitos colaterais e apresenta bons resultados.
- b. A flutamida (substância antiandrogênica) apresenta resultados semelhantes aos da isotretinoína oral e não tem efeitos colaterais, por isso pode ser uma opção terapêutica.
- c. Contracetivos orais hormonais e bloqueadores de receptores androgênicos, como a ciproterona e a espironolactona, podem ser utilizados no tratamento, pois, baseados na fisiopatologia da acne, interferem na ação androgênica no folículo pilossebáceo.
- d. Na acne não inflamatória, o uso de antibióticos orais é indicação absoluta.
- e. Deve ser tratado com análogo do GnRH.

**3. São causas de hirsutismo cutâneo, exceto:**

- a. Síndrome dos ovários policísticos.
- b. Hiperplasia congênita da suprarrenal.
- c. Hirsutismo idiopático.
- d. Disgenesia gonadal pura.
- e. Tumor produtor de androgênios.





Mara Solange Carvalho Diegoli

### IDENTIFICAÇÃO

S.M.R.F., 41 anos de idade, branca, casada, residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Tensão pré-menstrual (TPM) intensa há 4 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente procurou o Centro de Apoio à Mulher com TPM (CAM-TPM) do Hospital das Clínicas de São Paulo por apresentar TPM intensa desde o nascimento do segundo filho, há 4 anos. Referiu que, após o parto do segundo filho, passou a apresentar cólicas importantes que não melhoram com Feldene®. Relata que 10 dias antes de menstruar fica irritada e ansiosa (Tabela 1).

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Dor abdominal alguns dias antes de menstruar, que perdura durante toda a menstruação.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes pessoais** Há 15 anos, foi diagnosticada com síndrome do pânico e medicada com Anafranil®. Há 2 anos, trocou a medicação pela fluoxetina, 20 mg, mas como ficava muito ansiosa, reduziu a dosagem para 10 mg/dia, associada com Rivotril® (4 gotas) e Lexotan® (1,5 mg/dia).

**Tabela 1** Tabela de Abraham modificada. Pontuações da paciente S.M.R.F. obtidas em três momentos ao longo do tratamento

Data	24/9/2003	14/6/2004	11/10/2006
Tensão	3	2	3
Labilidade emocional	3	0	1
Irritabilidade	1	1	1
Ansiedade	3	2	3
Agressividade	1	0	1
Aumento de peso	1	2	0
Inchaço nas pernas	3	1	1
Dor nas mamas	3	2	2
Inchaço abdominal	3	3	2
Cefaleia	3	1	0
Compulsão por doce	2	0	0
Aumento de apetite	2	3	0
Taquicardia	2	1	1
Fadiga	3	1	3
Tontura	3	0	1
Depressão	3	1	2
Esquecimento	3	1	3
Choro fácil	1	0	1
Falta de iniciativa	3	1	0
Insônia	0	0	0
Cólica	3	3	1
Dores nas costas	3	2	2
Acne	0	0	0
Enjoo e vômito	0	0	0
Diminuição da libido	1	0	0
Outros			
Total	53	27	28

**Antecedentes menstruais** Ciclos regulares de 5 dias de duração e grande fluxo, acompanhados de cólicas intensas que duram 3 dias; precisa tomar Feldene®, Lisador® e Buscopan®, com os quais apresenta discreta melhora da dor.

**Antecedentes sexuais** Laqueadura há 4 anos, durante o parto.



**Antecedentes obstétricos** Duas gestações e dois partos. Refere que, durante a última gestação, teve dores intensas na região do púbis e precisou ser internada para tomar analgésicos. Usou anti-inflamatórios não hormonais durante a gestação e o filho nasceu com problemas renais.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, hidratada, corada.
- Peso: 58 kg.
- Altura: 1,55 m.
- PA: 120 × 80 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Normais.
- Abdome: NDN.
- Toque: Útero em MV, indolor à mobilização, discretamente aumentado de tamanho. Anexos não palpáveis.
- Especular: Ausência de corrimento; colo epitelizado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Hg: 13,6 g/dL; leucócitos: 6.100; plaquetas: 311.000; glicose: 74 mg/dL.
- CA-125: Normal; CEA: normal.
- Citologia oncótica: Classe II.

### De imagem

- Ultrassonografia (USG): Útero de 10,6 × 3,8 × 5,3; volume de 110 cm<sup>3</sup>; ovários normais.
- USG das mamas: Três cistos no quadrante superolateral da mama esquerda.
- Mamografia: BI-RADS® II.
- TC do abdome: Normal.

## CONDUTA

Discutiu-se com a paciente sobre a interrupção da menstruação, uma vez que ela já estava utilizando medicamentos psicotrópicos e não havia apresentado melhora. Foram sugeridos: implante de progestagênio (Implanon®), dispositivo intrauterino de progestagênio (Mirena®), comprimidos diários de progestagênio (Cerazette®) ou injeção trimestral de progestagênio (Depo-Provera®).

Em virtude do alto custo dos demais tratamentos, a paciente optou pela administração trimestral de Depo-Provera®, 150 mg. A primeira injeção foi administrada no mês de outubro de 2003, e a segunda em dezembro do mesmo ano.

## VISITAS

**1º retorno** Nessa ocasião, a paciente refere que teve dores nas pernas, sonolência e discreta cólica. No exame físico geral, foram registrados peso de 59 kg e PA de 110 × 70 mmHg. Relata ainda que em 2 meses, não ocorreu nova menstruação.

**2º retorno** A paciente refere que ficou sem menstruar por 8 meses, mas que em 9/6/2004, sangrou por 6 dias.

Foram registrados os seguintes dados nos exames físicos e laboratoriais:

- Peso: 62 kg.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Hb: 13,7; leucograma: 5.900; plaquetas: 276.000; glicose: 80 mg/dL; estradiol: 15,8; CA-125:15.
- Toque: Colo normal, útero em MVF, indolor à mobilização.
- Especular: Discreto sangramento.

Conforme observado na Tabela 1, que apresenta a pontuação alcançada pela paciente na tabela de Abraham modificada em dois momentos (logo após a primeira consulta e na ocasião do segundo retorno, cerca de 9 meses depois), verificou-se uma considerável redução dos sintomas. A paciente refere que melhorou muito quanto à irritabilidade, à depressão, à cefaleia e à ansiedade e declara que deseja continuar com a medicação, apesar de ter engordado 2 kg.

Foi prescrito Meloxicam®, 15 mg, 1 comprimido por dia durante 5 dias, e indicada a manutenção de Depo-Provera®, 150 mg. Uma dieta apropriada também foi recomendada.

**3º retorno** A paciente relata que está tomando Depo-Provera® há 1 ano, com discretos sangramentos.

Foram registrados os seguintes dados a partir dos exames realizados:

- Peso: 61,8 kg.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Mamas: Normais.
- Toque: Colo normal, útero discretamente aumentado de volume, indolor à mobilização; ovários não palpáveis.
- Mamografia: BI-RADS® II.



- USG pélvica: Útero medindo  $10,5 \times 5,3 \times 4,1 = 118,6$  mL, com um nódulo de 1,2 cm intramural. Eco: 0,8; OD:  $7,4\text{ cm}^3$ ; OE: com pequenos cistos.
- USG das mamas: Normal.
- FSH: 2,7 mUI/mL; LH: 1,0 mUI/mL; estradiol: 6,5 pg/mL.
- Colesterol: 226 mg/dL; triglicérides: 95 mg/dL; Hb: 14,3 g.
- Citologia: Normal.

Como conduta, decidiu-se por manter o Depo-Provera® por mais 1 ano. Fluoxetina, Rivotril® e Lexotan® também foram mantidos.

**4º retorno** Agora com 43 anos de idade, a paciente refere que teve sangramento em junho nesse período e que interrompeu o uso da medicação. Após a suspensão, voltou a ter cefaleia incapacitante, cólica intensa e dores nas pernas. Retornou à consulta após três ciclos sem medicação e declarou que deseja reiniciar a medicação.

**5º retorno** A paciente refere que está bem (de acordo com a pontuação da Tabela 1). A avaliação indicou:

- Peso: 56 kg.
- Mamas e abdome: Normais.
- Toque: Útero discretamente aumentado, indolor à mobilização.

**6º retorno** A paciente refere que está bem. Foi solicitado o exame de densitometria óssea (DO), que apresentou os seguintes resultados:

	DMO	Z	T
DO do colo do fêmur	0,931	-0,4	0,0
DO de coluna lombar	1,21	0,2	0,4

Os exames laboratoriais indicaram:

- Colesterol: 239 mg/dL.
- HDL-colesterol: 53 mg/dL.
- LDL-colesterol: 135 mg/dL.

A conduta adotada consistiu na troca de fluoxetina por sertralina e na manutenção de Depo-Provera®.

**7º retorno** Agora aos 46 anos de idade, a paciente refere que melhorou muito quanto à ansiedade com a sertralina. Apresentou nessa ocasião peso de 62 kg (aumento de 4 kg) e PA de 130 × 90 mmHg. Refere que está tomando Depo-Provera® há 5 anos. Há alguns meses, apresentou dores intestinais e foi diagnosticada com diverticulite.

A USG do útero revelou discreto aumento, textura miometrial heterogênea, com nódulos sólidos de 1,8 cm em região fúndica. Útero: 8,6 × 5,1 × 4,2; volume: 95 cm<sup>3</sup>; eco 4,9; OD: 3,4; OE: não caracterizado.

Dos exames laboratoriais, foram registrados os seguintes resultados:

- Glicose: 73 mg/dL.
- Colesterol: 252 mg/dL.
- HDL-colesterol: 56 mg/dL.
- LDL-colesterol: 142 mg/dL.
- Triglicérides: 116 mg/dL.
- Estradiol: 20,2 pg/ mL.

**8º retorno** Agora aos 47 anos de idade, a paciente declara que deseja fazer histerectomia. Relata que voltou a ter dores abdominais e pélvicas apesar do uso de Depo-Provera®.

Como primeira medida da conduta, foram solicitados exames pré-operatórios para a cirurgia que ocorreu após 3 meses da data desse retorno.

No relatório intraoperatório, foram registradas as seguintes observações: presença de aderências entre o útero e a bexiga; útero discretamente aumentado de tamanho, sem nódulos visíveis; ovários normais, com um cisto de 2 cm no ovário esquerdo; presença de diverticulite; anatomopatológico: útero aumentado de tamanho, com adenomiose.

A conduta adotada consistiu em suspender o Depo-Provera® por alguns meses e observar a evolução clínica da paciente. O uso de sertralina foi mantido.

## COMENTÁRIOS

Tensão pré-menstrual ou síndrome pré-menstrual é um conjunto de sintomas que aparecem antes da menstruação e que devem desaparecer durante sua ocorrência. Entretanto, o que se observa na prática clínica é que as afecções psiquiátricas e clínicas se exacerbam durante os períodos pré-menstrual e menstrual.

Os sintomas podem ser divididos em duas grandes categorias:

- Sintomas físicos.
- Sintomas psíquicos.

Os sintomas físicos devem ser tratados principalmente com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e, caso não tenham regredido, podem ser utilizados medicamentos que interrompam a menstruação.



Já os sintomas psíquicos devem ser tratados com medicamentos que interfiram no humor, sejam eles placebos ou fitoterápicos, e, em caso de não ocorrer melhora, aconselha-se a utilização de antidepressivos, preferencialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

Antes de iniciar o tratamento da TPM, é importante verificar quais medicamentos já vêm sendo utilizados pela paciente.

### **Terapia medicamentosa**

Antes de se iniciar qualquer medicação, é importante que a paciente preencha por 2 meses seguidos a tabela de Abraham modificada (Tabela 1) e o gráfico (Figura 1), para que se possa fazer o diagnóstico diferencial entre TPM e quadro de doença psíquica ou física que piora com a menstruação.

No caso da paciente deste caso, o quadro de doença psíquica já veio diagnosticado e o tratamento já havia sido instituído, mas, como se evidenciou pela anamnese, havia uma piora nos períodos pré-menstrual e menstrual, com o advento da dor.

Por isso, foi discutida a administração de medicamentos que interferissem na menstruação. Embora todos os medicamentos utilizados com o objetivo de bloquear a menstruação apresentem diversos efeitos colaterais, que dependem da dose e do medicamento utilizado, existem determinados casos em que o único recurso disponível é o seu uso.

A seguir, serão citadas as vantagens e as desvantagens de cada método.

#### *Acetato de medroxiprogesterona, 150 mg, administração via intramuscular a cada três meses (Depo-Provera®)*

##### **Vantagens**

- Exerce uma ação importante sobre o sistema nervoso central, diminuindo a agressividade e as convulsões.
- Interrompe a menstruação em aproximadamente 70% das pacientes, após a segunda injeção.

##### **Desvantagens**

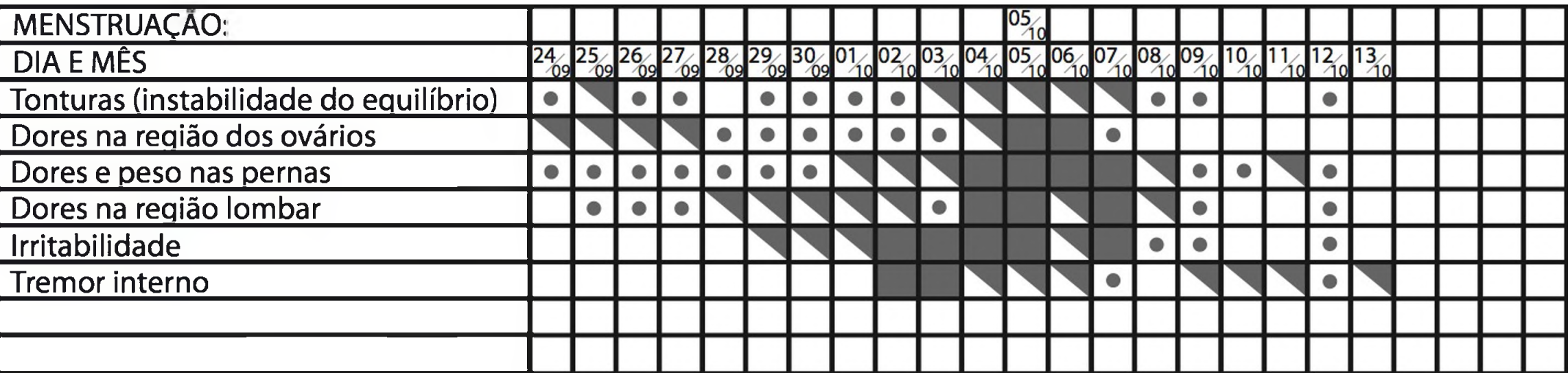
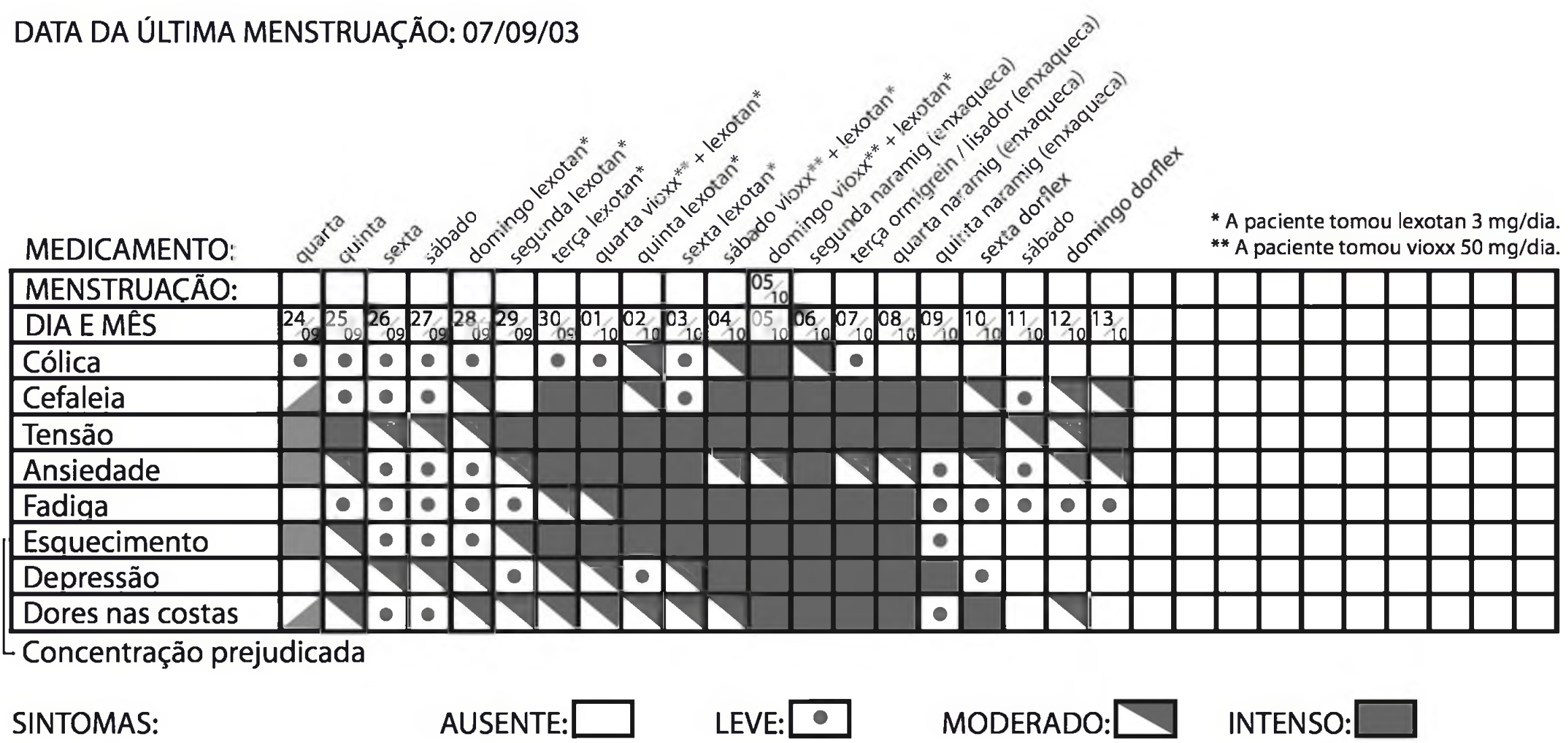
- Após 3 anos ou mais de uso, pode provocar diminuição da densidade óssea.
- Pode provocar sangramento nos primeiros meses de administração.
- Contribui para um aumento importante de peso, de 2 a 10 kg. Somente uma pequena porcentagem de mulheres não engorda com essa medicação.

#### *Implante de progestagênio (Implanon®)*

##### **Vantagens**

- Interfere pouco no peso.
- Apresenta poucos efeitos colaterais.
- Bloqueia ou reduz consideravelmente a menstruação em apenas 50% dos casos.

DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO: 07/09/03



DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO: 07/09/03

MEDICAMENTO: 1ª injeção (13/10/03), 2ª injeção (11/12/03), 3ª injeção (13/3/04)

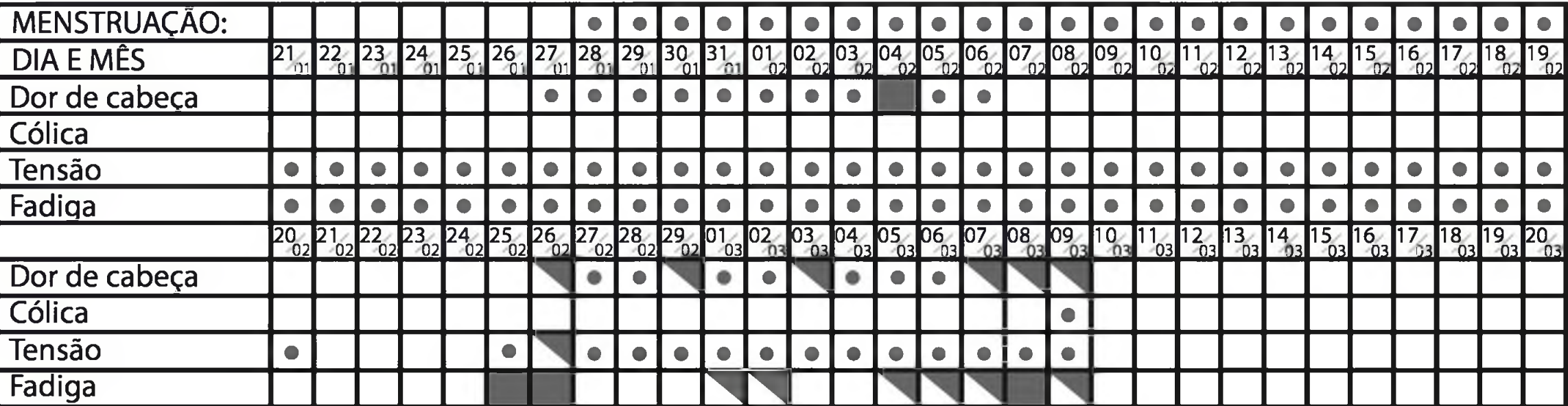
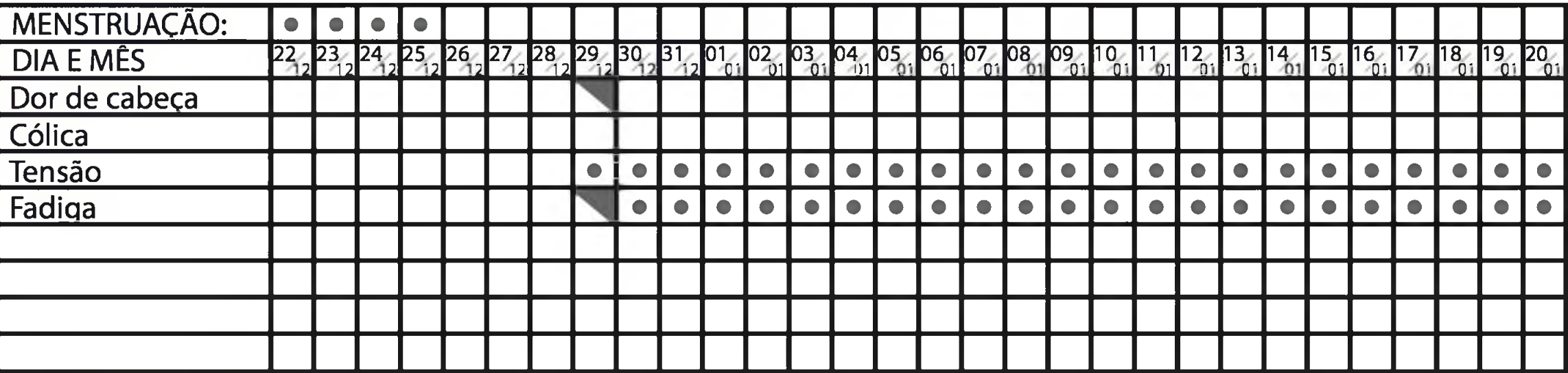


Figura 1 Queixas da tensão pré-menstrual antes e após o tratamento.



**Desvantagens**

- É caro.
- Exige procedimento invasivo.
- Pode provocar hemorragia intensa em 25% dos casos, impondo a retirada do implante.

*Administração diária de progestagênio por via oral (Cerazette®)***Vantagens**

- É barato.
- É de fácil administração.
- Bloqueia a menstruação após vários meses de uso.
- Não interfere com a lactação.

**Desvantagens**

- Nos primeiros meses de uso, pode provocar sangramentos irregulares.
- Não bloqueia a menstruação em pacientes com altos níveis de estrogênio.
- Pode provocar depressão.
- Provoca um aumento discreto do peso.
- Favorece o aparecimento de acne.

*Dispositivo intrauterino de progestagênio (Mirena®)***Vantagens**

- Diminui de forma importante a menstruação.
- Elimina a cólica menstrual.
- Não altera o peso.

**Desvantagens**

- É caro.
- É de difícil colocação.
- Exige seguimento semestral.
- Pode causar dor tipo cólica nos primeiros dias.
- Pode provocar sangramentos esporádicos ou infecção genital.
- Não é aconselhável em mulheres nuligestas.

*Uso de pílula com estrogênios e progestagênios de forma contínua***Vantagens**

- Bloqueia a menstruação por 2 a 3 meses.
- É de fácil administração.
- É barato.

**Desvantagens**

- Pode provocar sintomas de excesso de estrogênios ou progestagênios, tais como hipertensão, celulite, aumento de peso, azia, tontura e cefaleia.
- Após 3 meses de uso, pode provocar hemorragias.

**Análogos****Vantagens**

- Interrompem a menstruação em quase 100% dos casos, principalmente após a segunda injeção.
- Reduzem quase totalmente a dor pélvica.

**Desvantagens**

- São caros.
- Provocam osteoporose após poucos meses de uso.

**CONCLUSÃO**

Embora a opção de interromper a menstruação seja aconselhável em alguns casos, ela deve ser sempre temporária e exige seguimentos periódicos.

Cada caso deve ser avaliado individualmente, e a decisão deve ser da paciente, após a conscientização de todas as vantagens e desvantagens dos métodos.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Ahrendt HJ, Karckt U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12(4):354-61.
2. Beksiska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TM. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate. *Contraception* 2009; 79(5):345-9.
3. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight total fat, percent body fat, and central-to peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3):329-31.
4. Lete I, Obispo C, Izaguirre F, Orte T, Rivero B, Cornellana MJ et al. The levonorgestrel intrauterine system for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13(3):231-7.
5. Lizarelli PM, Martins WP, Vieira CS, Soares GM, Franceschini SA, Ferriani RA et al. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. *Contraception* 2009; 79(1):35-40.



6. Mansur D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13(1):13-28.
7. Ray S, Sovani VB. A posmarketing observational study assessing acceptability and reliability of desogestrel only contraceptive pill in Indian women. J Indian Med Assoc 2006; 104(11):653-6.
8. Senthong AJ, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. J Med Assoc Thai 2009; 92(4):461-5.
9. Yshida Y, Mine T, Taguchi T. Effect of progestins with different glucocorticoid activity on bone metabolism. Clin Endocrinol 2008; 68(3):423-8.

## Questões

**1. Que medicamento está relacionado com a osteoporose após 6 meses de uso?**

- a. Acetato de medroxiprogesterona 150 mg, IM.
- b. Dispositivo intrauterino com progestagênio.
- c. Acetato de leuprolide.
- d. Pílula anticoncepcional combinada de administração contínua.
- e. Implante de etonogestrel.

**2. Qual é a primeira escolha de método anticoncepcional em mulheres com TPM:**

- a. Acetato de medroxiprogesterona, 150 mg, IM.
- b. Etonogestrel, 75 mcg, VO.
- c. Dispositivo intrauterino com progestagênio.
- d. Acetato de leuprolide.
- e. Implante de etonogestrel.

**3. Qual é o tratamento para paciente com TPM intensa que refere irritabilidade, depressão e agressividade nos 7 dias que antecedem a menstruação?**

- a. Fitoterápico e vitaminas.
- b. Interrupção da menstruação com Mirena® ou Implanon®.
- c. Administração contínua de anticoncepcional oral com estrogênio e progestagênio ou somente progestagênio.
- d. Uso de pílula anticoncepcional com etinilestradiol associado com drospirenona.
- e. Antidepressivo inibidor da recaptação seletiva da serotonina.





Clice Aparecida Celestino

**IDENTIFICAÇÃO**

M.A.S., 18 anos de idade, solteira, natural e procedente de Embu, SP, estudante secundária.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Cólica no baixo ventre durante a menstruação há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Cólica no baixo ventre que se irradia para a região lombar e para os membros inferiores. Aparece no dia anterior ou no primeiro dia do fluxo menstrual e desaparece no final da menstruação. Geralmente, é acompanhada de outras manifestações, como diarreia, vômitos e dor de cabeça de grande intensidade. Essa sintomatologia apresentou-se aos 16 anos de idade, 2 anos depois da menarca, e foi se tornando mais intensa nos últimos 2 anos – o bastante para afastar a paciente dos afazeres domésticos e das aulas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Doenças próprias da infância. Nega cirurgias.

**Antecedentes ginecológicos** Pubarca aos 11, telarca aos 13 e menarca aos 14 anos de idade. Ciclos menstruais regulares com quantidade pouco aumentada, intervalo de 28 dias e duração de 6 dias, sem dor durante 2 anos. A partir dos 16 anos de idade, começaram as cólicas menstruais que, atualmente, são de grande intensidade.

**Antecedentes sexuais** Primeiro coito aos 17 anos de idade; nega dor ou sangramento ao coito. Libido e orgasmo presentes. Utiliza preservativo como método anticoncepcional.

**Antecedentes obstétricos** Nunca engravidou.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- Altura: 1,59 m.
- Peso: 56 kg.
- IMC: 22,34 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Acne facial discreta.
- Pulmões livres e bem ventilados.
- Coração: Bulhas rítmicas normofonéticas (BRNF).
- Abdome normal à palpação superficial ou profunda.

### Ginecológico

- Mamas: Volume médio, eretas e simétricas. Papilas salientes e aréolas pigmentadas. Normais à palpação. Axilas com dois linfonodos à direita, pequenos, móveis, indolores e não aderentes à pele nem aos planos profundos.
- Abdome: NDN.
- OGE: Pilificação normal para sexo e idade, grandes e pequenos lábios simétricos, clitoris de volume normal. Vulva normal à inspeção estática e dinâmica, sem procidência de paredes vaginais ao esforço.
- Especular: Paredes vaginais elásticas, colo aparentemente normal, muco cervical abundante e transparente. Foi colhido esfregaço intracervical e também na superfície do colo, para estudo citológico.
- OGI: Vagina justa para dois dedos, paredes íntegras. Colo cilíndrico voltado para a parede vaginal posterior. Corpo do útero em AVF móvel, volume médio, indolor à palpação e à mobilização. Anexo direito não reconhecido ao toque. Anexo esquerdo pouco doloroso à mobilização e não aumentado de volume.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Foram solicitados os seguintes exames:

- Hemograma e velocidade de hemossedimentação (VHS).
- Mucoproteína.
- Marcadores tumorais: CA-125 e CEA durante a menstruação.
- Cultura de urina e antibiograma.
- Ultrassonografia pélvica suprapúbica e transvaginal.



### Laboratoriais

Os resultados apresentados foram os seguintes:

- Hemograma normal: Eritrócitos: 5,17 milhões/mm<sup>3</sup>; Hb: 13,6 g/dL; hematócrito: 41,2%; leucócitos: 10.014; plaquetas: 262.000/mm<sup>3</sup>.
- VHS: 9 mm na primeira hora.
- Mucoproteína: 2,5.
- Ca-125: 18 mc/U/mL (no terceiro dia do ciclo). CEA não realizado.
- Cultura de urina: Não houve crescimento de bactérias no material semeado.

### De imagem

- Ultrassonografia pélvica suprapúbica e transvaginal: Útero em AVF medindo 6,8 × 6,1 × 4 cm; textura homogênea, volume estimado de 86,3 cm<sup>3</sup>.
- Eco endometrial com 6 mm de espessura.
- OD: 3,1 × 1,7 × 2,4 cm; contornos normais, ecotextura homogênea.
- OE: 2,9 × 1,1 × 2,9 cm com ecotextura e contornos normais.
- Ausência de líquido livre na cavidade abdominal.
- Conclusão: estudo ecográfico normal.

### EVOLUÇÃO

Considerando os resultados dos exames, foi possível afastar qualquer doença orgânica e concluir que se trata de um quadro de dismenorreia primária. A princípio, o tratamento consistiu na adoção de medidas gerais, apresentadas a seguir.

### Psicoterapia

O fator psíquico é importante e pode ser em razão da influência materna, de atitudes negativas com relação à menstruação, por desconhecimento ou tabus. Os estudos mãe-filha são os únicos que até agora têm mostrado evidência mais forte de fatores psicológicos.

O principal objetivo da psicoterapia nesse quadro é reduzir o componente reativo individual da dor menstrual.

### Dieta

Alguns autores testaram a efetividade da dieta vegetariana pobre em gorduras na diminuição da dismenorreia e dos sintomas pré-menstruais por meio de seus efeitos na concentração de proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e na atividade estrogênica. Barnard et al. estudaram 33 mulheres que se submeteram à dieta vegetariana com baixo teor de gorduras, por dois ciclos. Nos dois ciclos subsequentes, as pacientes recebiam suas dietas costumeiras e 1 comprimido de placebo. Os resultados mostraram que as concentrações plasmáticas de SHBG estavam significativamente mais altas na fase da dieta. Os autores concluíram que esse tipo de dieta está associado a aumento na concentração de SHBG e à redução do peso corporal, da duração e da intensidade da dismenorreia, bem como dos sin-

tomas pré-menstruais. Esses efeitos podem ser mediados pela influência da diminuição da atividade estrogênica por causa do aumento da SHBG.

### **Exercícios físicos**

Os exercícios físicos, principalmente os aeróbicos de duração prolongada, estimulam o aumento da secreção de endorfinas e de serotoninas cerebrais, que proporcionam o alívio da dismenorreia e também melhoram a irrigação dos órgãos pélvicos, o que, por sua vez, leva ao maior aporte de magnésio intracelular e ao relaxamento da musculatura uterina, diminuindo a isquemia.

### **Vitamina B6**

A vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) atua aumentando a síntese da serotonina e, desse modo, eleva o aporte de magnésio intracelular. Seu mecanismo de ação é o mesmo observado com os exercícios.

Diante dos resultados dos exames laboratoriais, afastada qualquer doença orgânica e não havendo contraindicação ao uso de anticoncepcional hormonal (ACO), a paciente deste caso foi medicada com um ACO de baixa dose, por um período de 6 meses.

A paciente evoluiu bem, sem dor, por um período de 2 anos em uso do ACO. Após esse período, resolveu engravidar, interrompeu o uso de ACO e depois de 6 meses de menstruações normais, sem dor, engravidou, sendo, então, encaminhada ao pré-natal.

## **COMENTÁRIOS**

Denomina-se dismenorreia o conjunto de manifestações de caráter doloroso que aparecem no dia anterior ou no primeiro dia do fluxo menstrual. O quadro apresenta dor pélvica em cólica e outras manifestações genitais ou extragenitais que desaparecem no final da menstruação.

A dismenorreia primária (DP) consiste em dor pélvica crônica, espasmódica e cíclica sem patologia conhecida, que se caracteriza como cólica menstrual ou dor periódica. É o mais comum dos distúrbios ginecológicos da menstruação.

A dor pélvica crônica piora as condições de saúde, com grande impacto sobre a qualidade de vida, a produtividade de trabalho e a utilização de serviços de saúde. É a causa mais comum da procura de serviços de saúde, chegando a 20% dos casos que recorrem aos serviços ambulatoriais.

Durante a menstruação, mulheres que sofrem de dismenorreia costumam apresentar cólicas que promovem aumento da pressão intrauterina, causando dor intensa, diminuição do fluxo sanguíneo e isquemia uterina. Essa é a origem da dor durante a dismenorreia, o que orienta os profissionais para as estratégias de tratamento e alívio da dor.

Balbil et al. procuraram determinar a frequência da dismenorreia primária em adolescentes e investigar as correlações entre menstruação, hábitos alimentares e dismenor-



reia. A frequência de DP foi de 85%. Em relação a hábitos alimentares, notaram que o alto consumo de peixes, ovos e frutas e o baixo consumo de vinho estiveram relacionados a uma menor frequência de dismenorreia. Os autores concluíram que a dismenorreia é muito comum em mulheres jovens e que os fatores de risco são menarca precoce e fluxos menstruais intensos e prolongados.

Dorn et al. investigaram as relações dos sintomas depressivos e a ansiedade com os sintomas menstruais e também o papel moderador exercido pelo cigarro sobre essa associação. Concluíram que os sintomas menstruais estão relacionados com a ansiedade e a depressão e mostram-se mais intensos em pacientes que nunca fumaram.

A dismenorreia é a maior causa de perda de horas de trabalho e estudo. No Brasil, um estudo realizado pelo Instituto Paulista de Pesquisa de Mercado, em 1981, demonstrou que 65% da população feminina entre 18 e 40 anos de idade apresenta dismenorreia e, entre elas, cerca de 22% não conseguem exercer suas atividades habituais.

Deligeoroglou, após revisão extensa, relatou que a diferença de incidência, nos diversos trabalhos publicados, está condicionada aos critérios envolvidos na pesquisa e à faixa etária estudada. Em seu artigo, cita o estudo realizado na Cidade do México com 1.000 estudantes entre 12 e 24 anos de idade, com média etária de 18 anos, no qual se observou uma prevalência de dismenorreia de 52% entre jovens com idade inferior a 15 anos, de 63,8% entre as de 15 e 19 anos, e de 52,3% no grupo entre 20 e 24 anos de idade, o que mostra maior ocorrência no segundo grupo.

Das mulheres adultas, 40% têm menstruações dolorosas, e 10% delas sofrem incapacitação por 1 a 3 dias por mês.

Pelo critério etiológico, a dismenorreia pode ser dividida em primária e secundária.

A dismenorreia primária (DP) ou idiopática apresenta-se como cólica menstrual dolorosa na ausência de doença pélvica clinicamente detectável. Costuma aparecer 1 a 2 anos após a menarca e ocorre geralmente entre os 18 e os 25 anos de idade, a partir dos quais tende a diminuir de intensidade até desaparecer.

Os fatores envolvidos na gênese da DP podem ser psíquicos, uterinos e endócrinos; porém, acredita-se que o aumento local de prostaglandinas seja a principal causa.

A intensidade da dor sentida pelas mulheres com dismenorreia pode ser devida a diversos fatores que atuam no âmbito cerebral, tais como: estresse, tensões, expectativa de dor já experimentada em episódios anteriores ou mesmo reações emocionais já vivenciadas. Todos esses fatores estão associados a outros de origem emocional e cultural.

Assim, a dor da dismenorreia é a soma de componentes orgânicos e psicológicos que se constituem em parâmetros que irão influenciar na resposta à dor no ciclo presente e nos subsequentes.

Sigmon et al. concluíram que as pacientes portadoras de síndrome do pânico apresentam exacerbação dos sintomas menstruais associados à ansiedade e ao medo, o que parece confirmar a influência do psiquismo sobre esses sintomas.



Níveis séricos mais elevados de vasopressina foram observados em pacientes com dismenorreia. Seu efeito é mais bem observado quando em presença do progestagênio. A dor parece ser induzida pelos efeitos estimulantes da vasopressina sobre a contratilidade uterina, ocasionando isquemia local. As mulheres com DP possuem tônus uterino aumentado e contrações mais intensas, o que leva à diminuição da irrigação do miométrio.

Diversos autores relataram que a vasopressina e os esteroides gonadais são os mediadores da produção da prostaglandina, considerada o principal agente no desencadeamento da dismenorreia.

O aumento local de prostaglandinas ocasiona aceleração da atividade uterina anormal, caracterizada por elevação do tônus basal, incoordenação e aumento da frequência das contrações. O aumento da atividade uterina é resultante de excessiva produção ou liberação de prostaglandinas sincronizadas com a queda dos hormônios ovarianos na fase menstrual, ou, ainda, de retardo na eliminação do sangue menstrual com aumento na absorção de prostaglandinas.

Moya et al. sugerem que a redução da síntese de óxido nítrico parece induzir a contração endometrial; por isso, sua administração tem sido utilizada com sucesso para promover relaxamento uterino.

A prostaciclina é sintetizada principalmente no coração, nos pulmões, no estômago, no endotélio de todo o organismo e também no miométrio. É um potente vasodilatador e relaxante da musculatura lisa e atua impedindo a agregação plaquetária. A prostaciclina é capaz de inibir o espasmo induzido pela PGF2-alfa em miométrio humano isolado e apresenta-se diminuída nas portadoras de DP.

O aumento da prostaglandina e a concomitante redução da prostaciclina promovem fortes contrações no útero, além de acentuada vasoconstrição, hipóxia e dor.

A produção excessiva de PGF2-alfa poderia ser considerada a principal causa da DP.

A DP ocorre, principalmente, nos ciclos ovulatórios, indicando que existe adequada exposição do útero aos estrogênios e progestagênios para que o desarranjo bioquímico exerça seus efeitos patológicos.

Os estrogênios estimulam a síntese de prostaglandinas. Níveis farmacológicos de progestagênios, principalmente sintéticos, bloqueiam os efeitos dos estrogênios na síntese das prostaglandinas, mas níveis fisiológicos desse hormônio facilitam esse efeito.

Uma quantidade significativa de leucotrienos foi identificada no endométrio de mulheres com DP que não respondiam ao tratamento com antiprostaglandinas.

As concentrações endometriais de PGE2 e PGF2-alfa encontram-se elevadas nas pacientes com DIU, com endometriose e com doença de endométrio e leiomioma. Essas afecções são responsáveis pela dismenorreia secundária.

Koike et al. observaram uma correlação positiva entre a intensidade da dismenorreia e a produção de prostaglandinas em tecido com endometriose.

A dismenorreia secundária costuma ocorrer em idade mais avançada e é decorrente da presença de ginecopatias diversas.



A terapêutica da dismenorreia deve ser abordada sob dois aspectos: o tratamento durante a crise deve ser sintomático e de urgência, com o objetivo de remover e aliviar a dor, sendo, portanto, paliativo e necessitando ser repetido a cada menstruação. Recomendam-se repouso, analgésicos, antiespasmódicos, tranquilizantes e aplicação de calor na região pélvica. O tratamento fora da crise é basicamente etiológico.

### **Tratamento específico**

O tratamento específico da dismenorreia consiste na prescrição de estrogênios, anticoncepcionais orais e progestagênios.

Os estrogênios são empregados nos casos de dismenorreia em que há útero hipoplásico, pois, além de atuarem no desenvolvimento uterino, promovem a melhora da vascularização e da irrigação uterinas, eliminando a isquemia. Quando utilizados no início do ciclo, inibem a ovulação e, portanto, diminuem a produção das prostaglandinas.

Os anticoncepcionais orais atuam estabelecendo ambiente hormonal semelhante ao observado na fase proliferativa precoce, com baixos níveis de prostaglandinas, diminuindo a proliferação endometrial e, em consequência, a síntese de prostaglandinas pelo endométrio e miométrio, reduzindo sua concentração no sangue menstrual. O uso dos contraceptivos orais reduz a contratilidade uterina e altera a sensibilidade do miométrio às prostaglandinas.

Wong et al. realizaram um estudo multicêntrico para avaliar a eficácia, a tolerabilidade e o controle de ciclo de contraceptivo de baixa dose, que mostrou melhora da dismenorreia nas mulheres usuárias desse tratamento.

Na Nova Zelândia, os anticoncepcionais orais são recomendados para o manejo da DP. Foram estudadas 497 mulheres que relataram melhora da dor. Os efeitos adversos são de pequena monta, e os autores concluíram que há evidências limitadas da melhora da sintomatologia dolorosa com o uso de ACO de baixa e média dose em mulheres com DP. Estudos atuais não mostram diferença significativa na prevalência e na severidade da dismenorreia entre usuárias dos diferentes tipos de anticoncepcionais. O tempo de tratamento, em média, deve ser de 4 a 6 meses, e o índice de melhora é em torno de 90%. Em caso de não se notar melhora, é indicado associar um inibidor de prostaglandinas.

### **Antagonistas do cálcio, agentes betamiméticos, sais de magnésio**

Antagonistas do cálcio inibem a contração uterina por bloquear os canais de cálcio, impedindo a sua entrada para o meio intracelular. Seus efeitos colaterais, como a hipotensão arterial, limitam seu uso.

Agentes betamiméticos possuem ação uterolítica. Quando usados em associação com inibidores das prostaglandinas, diminuem a necessidade de doses elevadas desse medicamento.

Vários autores apontaram a diminuição de magnésio como um possível fator etiológico na DP. A redução de magnésio pode potencializar a ação das prostaglandi-

nas, levando à hipercontratilidade da musculatura uterina, proporcionando isquemia local e dor pélvica. A suplementação de magnésio pode balancear a taxa de PGF2-alfa, aumentando também as prostaciclina. O magnésio é um antagonista fisiológico do cálcio que atua por efeito competitivo na contração muscular, agindo também como vasodilatador arteriolar e como coenzima da colinesterase. Em razão desses efeitos, o magnésio modula os mecanismos da gênese da DP.

Estudos de Benassi et al., como o realizado em 1992, demonstraram que a suplementação oral de magnésio, especialmente quando prolongada, revelou-se eficaz no tratamento da DP, especialmente nos casos com contraindicações ao uso de anti-inflamatórios não hormonais.

### **Inibidores das prostaglandinas**

Esses compostos revolucionaram o tratamento da dismenorreia. Os efeitos são mais bem observados quando os medicamentos são administrados antes da menstruação, porque a síntese de prostaglandinas ocorre durante as primeiras 48 horas do fluxo menstrual, o que explica a dor mais intensa nos dois primeiros dias do ciclo. Contudo, os riscos da administração profilática seriam a administração excessiva de medicamentos em mulheres com ciclos irregulares ou gestação inicial desconhecida.

O mecanismo de ação desses medicamentos ocorre de três maneiras:

- Inibindo a prostaglandina sintetase, mediante a inibição da ciclo-oxigenase (tipo I);
- Inibindo a isomerase redutase (tipo II);
- Antagonizando a ação das prostaglandinas sobre seus receptores (tipo III).

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ibuprofeno (400 mg), os autores avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do clonixinato de lisina e as modificações nos níveis de prostaglandinas causadas por esse medicamento e observaram uma significativa redução da dor. Os níveis de prostaglandina menstrual reduziram de acordo com a diminuição da dor. A redução foi de 29% no caso do placebo (não significativo), 58% com o uso de clonixinato de lisina e 61% nas usuárias de ibuprofeno, ambos estatisticamente significativos ( $p < 0,01$ ).

Além desses medicamentos, encontram-se no mercado associações de dois ou mais anti-inflamatórios não hormonais.

O estudo da ação do complexo beta-ciclodextrina-piroxicam no tratamento de pacientes com DP demonstrou resposta terapêutica favorável sobre a sintomatologia dolorosa e boa tolerabilidade.

À exceção dos fumaratos, os medicamentos tipos I e II devem ser iniciados na fase lútea tardia, quando os níveis de prostaglandina estão elevados. Os do tipo III devem ser utilizados a partir do início do fluxo menstrual, embora alguns estudos tenham demonstrado que o início da terapêutica antes da menstruação não representa vantagem. A me-



dicação deve ser utilizada nos dois primeiros dias do ciclo, período em que a produção de prostaglandinas é máxima, mantendo-se o tratamento por 6 meses.

Brouard et al. estudaram o efeito de um antagonista dos receptores de vasopressina, oralmente ativo (SR49059), na prevenção da DP. Foram utilizados 100 a 300 mg, por no mínimo 4 horas e no máximo 3 dias antes do início do sangramento ou da dor menstrual. Essa dose deveria ser repetida depois de 4 horas se a dor não fosse controlada com uma única dose diária. Esse tratamento foi repetido por três ciclos e, depois, a medicação seria substituída por placebo. A intensidade da dor menstrual e a relação com a incapacidade para os afazeres habituais eram anotadas em escala visual. Os resultados demonstraram que esse antagonista dos receptores de vasopressina, na dose de 300 mg, foi significativamente mais efetivo do que o placebo, porém, novos estudos deverão ser realizados para o esclarecimento do mecanismo de ação e para a determinação da dose eficaz.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abu JJ, Konje JC. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhoea and endometriose. *Hum Reprod Update* 2000; 6(2):200-5.
2. Akerlund M, Stronberg P, Forsling MC. Primary dysmenorrhea and vasopressin. *Br J Obst Gyn* 1979; 86:484.
3. Balbil C, Musone R, Menditto A, Di Prisco L, Cassese E, D'Ajello M et al. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91:143-8.
4. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95:245-50.
5. Benassi L, Barletta FP, Baroncini L, Bertani D, Filippini F, Beski L et al. Effectiveness of magnesium pidolate in the prophylactic treatment of primary dysmenorrhea. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19(3):176.
6. Brouard R, Bossmar T, Fournie-Lloret D, Chassard D, Akerlund M. Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea. *BJOG* 2000; 107(5):614-9.
7. Campbell MA, McGrath PJ. Non pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Clin J Pain* 1999; 15:313-20.
8. Celestino CA, Aversari FRV. Dismenorréia. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). *Tratado de ginecologia – condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da FMUSP*. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p.182-7.
9. Daley AJ. Exercise and primary dysmenorrhoea: a comprehensive and critical review of the literature. *Sports Med* 2008; 38(8):659-70.
10. Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:237-44.
11. Dewi KR, Yu GC, Wong HY, Gou YL, Chan HC. Traditional Chinese medicine Bak Foong Pills alters uterine quiescence: possible role of dysmenorrheal symptoms. *Elsevier*, 2009; p.1-5.

12. Dorn LD, Negrif S, Huang B, Pasdt S, Hillman J, Braverman P et al. Menstrual symptoms in adolescent girls: association with smoking, depressive symptoms, and anxiety. *Adolesc Health* 2009; 44(3):237-43.
13. Instituto Paulista de Pesquisa de Mercado. Pesquisa sobre dismenorréia em mulheres entre 18 e 40 anos. São Paulo, 1981.
14. Latthe P, Latthem, Say L, Gülmezogl U, Khan KS. Systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglect reproductive health morbidity. *BCM Public Health* 2006; 6-177.
15. Lee TT, Yang LC. Pelvic denervation procedures: a current reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(3):304-8.
16. Moya RA, Moisa CF, Morales F, Wynter H, Ali A, Narancioe. Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:113-8.
17. Saavedra MMLA, Iduñate C, Dora M, Celaya N, Victor H, Félix H. Ablación de úterosacros por videolaparoscopia, una alternativa en dismenorrea primaria incapacitante. *Ginecol Obstet Méx* 1998; 66(10):414-9.
18. Sigmon ST, Dorhofer DM, Rohan KJ, Hotovyla, Boulard NE, Fink CM. Psychophysiological, somatic, and affective changes across the menstrual cycle in women with panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:425-31.
19. Wong CL, Farquheir C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2):CD002120.
20. Ylikorkala O, Dawood, MY. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 833.

## Questões

**1. Quais são os critérios básicos para a escolha de um inibidor adequado de prostaglandinas?**

- a. Rápida absorção.
- b. Baixo potencial ulcerogênico.
- c. Boa tolerabilidade.
- d. Segurança na utilização a longo prazo.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Qual é a alternativa para o tratamento da dismenorreia primária quando existe contra-indicação dos anti-inflamatórios não hormonais?**

- a. Óxido nítrico exógeno.
- b. Tratamento cirúrgico.
- c. Neurectomia pré-sacra.
- d. Denervação ovariana.
- e. Contraceptivos hormonais.

**3. São etiologias da dismenorreia secundária, exceto:**

- a. Dispositivo intrauterino.
- b. Doença inflamatória pélvica.
- c. Endometriose.
- d. Má-formação uterina.
- e. Distúrbios de prostaglandinas.





Marilene Alícia Souza  
Angela Maggio da Fonseca  
Ana Lúcia Cavalcanti  
Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

A.M.M., 30 anos de idade, parda, casada; primeira consulta no Hospital das Clínicas de São Paulo em 1987.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Pele seca, cansaço, fraqueza e amenorreia após o primeiro parto.

**História pregressa da moléstia atual** Aos 22 anos de idade (em 1979), teve o primeiro parto cesariana com forte hemorragia no pós-parto em decorrência de atonia uterina, tendo recebido transfusão de sangue. Não conseguiu amamentar por falta de leite. Após 4 anos (1983), teve a segunda gravidez espontânea e novamente não amamentou. Procurou o Hospital das Clínicas pela primeira vez em 1987, com amenorreia desde o primeiro parto, pele seca, cansaço, fraqueza em todo o corpo e dores articulares progressivas nos últimos anos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** NDN.



**Antecedentes ginecológicos** Telarca e pubarca aos 14 anos de idade, menarca aos 15 anos de idade; em amenorreia desde a primeira gravidez.

**Antecedentes obstétricos** Primeiro parto cesariana aos 22 anos de idade, com hemorragia no puerpério imediato por atonia uterina. Segundo parto aos 26 anos de idade, sem intercorrências. Não amamentou por falta de lactação.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 57 kg.
- Altura: 1,59 m.
- PA: 80 × 60 mmHg.
- Abdome plano, flácido, sem visceromegalias.
- Pele seca, membros inferiores com edema discreto.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem alterações observadas à inspeção e à palpação.
- OGE: Normais para idade e sexo. Pelos normais para idade e sexo.
- Especular: Conteúdo com aspecto fisiológico; colo epitelizado.
- Toque: Colo fibroelástico; útero em AVF, de consistência e volume normais; anexos não palpáveis.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia secundária.

### Diagnóstico etiológico

- Hipotireoidismo.
- Síndrome de Sheehan.

De acordo com as hipóteses formuladas, foram solicitados exames subsidiários e agendado retorno dentro de 3 meses. Após esse período, a paciente retornou em condições clínicas semelhantes, e os exames revelaram os resultados apresentados na Tabela 1.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
Glicemia (mg/dL)	82	70 a 105
Hemoglobina (g/L)	12,7	12 a 16
Hematócrito (%)	41	35 a 45
NA+ (mmol/L)	140	135 a 150
K+ (mmol/L)	3,9	3,6 a 5
FSH (mUI/mL)	6,9	2,0 a 12,0
LH (mUI/mL)	1,4	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	22,7	< 161,0
Progesterona (ng/mL)	0,3	0,4 a 2,0
IGF1 (ng/mL)	52	117 a 329
GH (ng/mL)	0,2	0,4 a 3,61
IGFBP3 (mcg/mL)	2,3	3,5 a 7,6
Prolactina (ng/mL)	1,8	< 30
DHEA (ng/mL)	0,5	0,8 a 10,5
Androstenediona (ng/dL)	0,6	0,3 a 3,3
SDHEA (mcg/mL)	117	35 a 430
Cortisol basal (ng/dL)	1,1	7 a 25

Teste da clonidina

O teste de estímulo de clonidina consiste em administrar por via oral (VO) 100 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea de clonidina e dosar o GH antes e após (60, 90 e 120 minutos). Quando normal, após o estímulo, o pico de GH é > 5 ng/mL (Tabela 2).

No caso da paciente A.M.M., não se observou nenhuma resposta do GH ao estímulo com a clonidina, e os resultados apresentados foram:

Tabela 2 Teste da clonidina

Tempo	0	60'	90'	120'
GH (ng/mL)	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

A análise dos resultados dos exames conduziu ao diagnóstico de falência parcial da hipófise com diagnóstico de hipotireoidismo de causa central, hipoprolactinemia, somatopausa e síndrome de Addison.



A partir desses resultados, foram solicitados também exames de imagem, conforme indicado a seguir.

De imagem

- Ultrassonografia (USG): Útero de 5,7 × 7,2 × 4,8 cm, em AVF com volume de 105 cm³, eco endometrial de 4 mm, ovário direito (OD) com volume de 3 cm³ e ovário esquerdo (OE) de 4 cm³.
- Ressonância magnética: Invaginação da cisterna supraselar para o interior da cavidade selar, estando a hipófise reduzida a uma fina lâmina. Haste centrada e de calibre conservado. Ausência de processo expansivo.

CONCLUSÃO

Após a análise dos exames que foram apresentados, concluiu-se que o presente caso tratava-se de síndrome de Sheehan parcial.

CONDUTA

A conduta assumida foi reposição dos hormônios em deficiência, com o uso dos seguintes medicamentos:

- Meticorten®, 5 mg/dia.
- Levotiroxina, 100 mcg/dia.
- GH recombinante, 0,5 UI/dia, subcutâneo.

EVOLUÇÃO

Após 3 meses, a paciente retornou para controle do tratamento e referiu menstruações normais com fluxo de duração de 5 dias e intervalo de 35 dias. Houve melhora do cansaço, da fraqueza e das dores articulares. A paciente interrompeu o tratamento com GH recombinante por receio de aumento do risco de câncer.

Foram solicitados os exames subsidiários de controle apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Exames realizados após o tratamento

Exame	Resultado	Valores de referência
TSH (mcU/mL)	< 0,03	0,4 a 4,5
T4 livre (ng/dL)	1,5	0,7 a 1,5
FSH (mUI/mL)	3,0	2,0 a 12,0
LH (mUI/mL)	2,5	2,2 a 6,8
Prolactina (ng/mL)	4,3	< 30
Estradiol (pg/mL)	125	< 161,0
Na+ (mmol/L)	138	135 a 150
K+ (mmol/L)	4,4	3,6 a 5,0

A paciente teve a terceira gestação na vigência do tratamento de pan-hipopituitarismo em 1991 e não apresentou intercorrências.

## COMENTÁRIOS

O caso em discussão é de síndrome de Sheehan com falência hipofisária múltipla parcial (TSH, T4 livre, prolactina, ACTH, GH) e preservação das gonadotrofinas. Observa-se que a paciente teve gravidez espontânea 4 anos após o evento hemorrágico puerperal e que as gonadotrofinas estavam normais nos primeiros resultados. Cerca de 80% das pacientes têm amenorreia por deficiência das gonadotrofinas e antes por hipotireoidismo, o qual pode proporcionar pele seca e leve edema nos membros inferiores. Um ponto importante a se considerar no diagnóstico é saber se a paciente amamentou, pois 90 a 100% das pacientes com síndrome de Sheehan têm agalactia, uma vez que as células produtoras da prolactina são mais suscetíveis a necrose pelo choque hipovolêmico. No caso da paciente A.M.M., houve uma demora de 8 anos no diagnóstico, pois o quadro foi insidioso, discreto e com sintomas vagos de fraqueza e cansaço. Essas características estão de acordo com a literatura, pois a forma tardia da síndrome de Sheehan é mais frequente, com graus variados de hipofunção hipofisária diagnosticados anos após o parto.

Classicamente, a síndrome de Sheehan é dividida nas formas aguda e tardia. Os sintomas agudos são provocados pela insuficiência suprarrenal com consequente queda do cortisol, provocando hipotensão postural, taquicardia, hipoglicemia, fadiga muscular extrema, náuseas, vômitos e falha na lactação. Na forma tardia, as pacientes comumente apresentam astenia, fadiga, redução da força muscular, pele seca e enrugada, palidez cutânea, anemia, constipação, intolerância ao frio, hiponatremia, rarefação dos pelos pubianos, amenorreia, agalactia, diminuição da libido, atrofia das mamas e distúrbios psiquiátricos.

A diminuição do GH é muito comum, pois os somatotrófos estão localizados na região inferior e lateral da adenoipófise.

A hiponatremia é um distúrbio eletrolítico comum e pode estar presente por muitos anos após o início da doença. Os mecanismos geralmente implicados são: depleção de volume, deficiência de cortisol, hipotireoidismo e secreção inapropriada de ADH. A ocorrência de diabetes insípido é pouco relatada.

A razão pela qual a hipófise é mais suscetível à isquemia e à necrose decorrente da grave hipotensão ou choque em pacientes que experimentam severa hemorragia pós-parto é que a hipófise aumenta de volume de 30 a 100% durante a gravidez, como resultado da hiperplasia dos lactotrófos induzida pelo estrogênio, porém a circulação sanguínea não acompanha esse aumento.

A frequência da síndrome de Sheehan vem mostrando redução, principalmente em países desenvolvidos, por conta da melhoria dos cuidados obstétricos, e atualmente é considerada uma consequência pouco comum. Em virtude de sua raridade, a síndrome recebe pouca atenção inclusive da literatura em ginecologia. Contudo, é a sexta causa de pan-hipopituitarismo, correspondendo a 5% de todas as causas de pan-hipopituitaris-



mo. Ainda é frequente em regiões pobres ao redor do mundo, onde os cuidados com a parturiente são precários.

### **Diagnóstico**

Para o diagnóstico, é importante a obtenção cuidadosa da história clínica. São comuns relatos de trabalho de parto difícil com hemorragia durante ou após o parto, com agalactia, amenorreia, perda dos pelos pubianos, pele seca, cansaço e fadiga. Nessas pacientes, é importante avaliar TSH, T4 livre, prolactina, ACTH, cortisol, FSH, LH, estradiol e IGF1. Após a avaliação dos resultados dos exames e confirmada a causa central, há a necessidade de realizar tomografia computadorizada ou ressonância magnética da sela túrcica.

### *Diagnóstico diferencial*

O diagnóstico diferencial da síndrome de Sheehan deve ser feito com hipofisite linfocítica (outro distúrbio hipofisário associado à gestação), que é caracterizado por inflamação hipofisária com infiltrado linfocitário e destruição do tecido hipofisário normal. Algumas características ajudam na distinção entre as duas doenças. A história obstétrica é fundamental na síndrome de Sheehan, na qual se terá relato de hemorragia no período periparto, o que não ocorre na hipofisite linfocítica, ao passo que a presença de outras doenças autoimunes sugere o diagnóstico de hipofisite. Geralmente, há deficiência isolada de ACTH ou TSH, início agudo de cefaleia com sintomas compressivos, como oftalmoplegia, náuseas e vômitos e, na ressonância magnética, há aumento difuso simétrico da hipófise ou espessamento da haste hipofisária.

### **Aspectos radiológicos**

Imagem de sela vazia em 70% dos casos ou parcialmente vazia em 30%.

### **Tratamento**

Devem ser tratadas todas as deficiências hormonais. Para o déficit corticotrófico, utilizam-se corticosteroides orais de meia-vida curta em doses fisiológicas, prednisona, 2,5 a 5 mg/dia. A reposição adequada é monitorada clinicamente. A disfunção tireoidiana é tratada com levotiroxina em doses suficientes para manter o T4 livre na metade superior dos valores de referência para a normalidade. A deficiência de gonadotrofinas é tratada com a combinação de estrogênio e progestagênio, com atenção para as contraindicações possíveis. A deficiência de GH tem sido considerada causa de redução da sensação de bem-estar e da massa muscular e de aumento dos fatores de risco cardiovascular e aterosclerose. A reposição é feita com GH recombinante na dose de 0,015 mg/kg/semana, subcutâneo.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella túrcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:193-6.
2. Boulanguer E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat AS, Provost N et al. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2714-5.
3. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:99-104.
4. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA. Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1621-34.
5. Ozkan Y, Colak R. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26:257-60.
6. Samuels MH. Sheehan's syndrome. *Endocrinologist* 2004; 14(1):25-30.
7. Schrager S, Sabo L. Sheehan syndrome: a rare complication of postpartum hemorrhage. *JABFP* 2001; 14(5).
8. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 2003; 50:297-301.
9. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Sheehan. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 58:872-8.
10. Soares DV, Spina LDC, Brasil RRLO, Lobo PM, Salles E, Coeli CM et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2006; 9:127-35.



## Questões

**1. Qual é o diagnóstico mais frequente em mulheres com amenorreia de origem hipofisária relacionada ao parto complicado com hemorragia?**

- a. Menopausa precoce.
- b. Hipotireoidismo.
- c. Hiperprolactinemia.
- d. Síndrome de Sheehan.
- e. Síndrome de Asherman.

**2. Qual deve ser o primeiro procedimento, após a obtenção de história clínica, para se chegar ao diagnóstico da síndrome de Sheehan?**

- a. Dosagem de FSH, LH e estradiol.
- b. USG pélvica para avaliação do aparelho genital superior.
- c. Dosagem de prolactina.
- d. Dosagem de FSH, LH, TSH, T4 livre, prolactina, cortisol, GH, ressonância magnética cerebral e USG pélvica.
- e. Histeroscopia.

**3. Qual é o parâmetro clínico e/ou laboratorial para controle da reposição de levotiroxina em mulheres com a síndrome de Sheehan?**

- a. Dosagem do TSH.
- b. Normalização das menstruações.
- c. Sintomas clínicos.
- d. Dosagem do T3.
- e. Dosagem do T4 livre.

# Transição Menopáusica e Pós-menopausa

**COORDENAÇÃO**  
**ANGELA MAGGIO DA FONSECA**  
**VICENTE RENATO BAGNOLI**





Angela Maggio da Fonseca  
Vicente Renato Bagnoli  
Juliana Camargo Giordano Sandler  
José Maria Soares Júnior  
Edmund Chada Baracat

IDENTIFICAÇÃO

E.S.A., 45 anos de idade, branca, casada, costureira, residente em São Paulo, SP.

ANAMNESE

**Queixa e duração** Ondas de calor que dificultam o sono há 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que não menstrua há 7 anos. Relata ter sofrido ondas de calor discretas durante todo esse período, com aumento da intensidade há 1 ano, quando passou a acordar várias vezes durante a noite, tendo dificuldade para dormir. Refere ainda vagina seca e dores nas articulações.

Índice menopausal de Kupperman (IMK)

Vasomotores	12
Parestesia	4
Insônia	6
Nervosismo	4
Melancolia	2
Fraqueza	3
Artralgia	3
Palpitação	3
Formigamento	3
Total	40



**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Tabagismo há 30 anos (10 cigarros/dia); lúpus eritematoso há 10 anos, em tratamento com prednisona, 5 mg, e cloroquina.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade; ciclo menstrual de 3 dias a cada 28 dias; última menstruação há 7 anos.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação com 17 anos. Diminuição da libido, sem orgasmo, secura vaginal. Utiliza preservativo como método contraceptivo.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Antecedentes mamários** NDN.

**Antecedentes urinários** NDN.

**Sintomas intestinais** NDN.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, afebril, eupneica.
- PA: 150 × 100 mmHg.
- Altura: 1,53 m.
- Peso: 64 kg.
- IMC: 27 kg/m<sup>2</sup>.
- CA: 88 cm.
- CQ: 95 cm.
- Relação CA/CQ: 0,92.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, aréolas pigmentadas, sem abaulamento ou retrações, parênquima normal, expressão negativa, axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação superficial e profunda, sem abaulamentos ou retrações.
- OGE: Pilificação normal para sexo e idade; grandes e pequenos lábios hipotróficos. Ao esforço, não se observa procidência das paredes vaginais. Vulva atrófica.

- Toque: Útero em AVF, móvel, pequeno. Anexos não palpados.
- Especular: Vagina e colo atróficos.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Ondas de calor.
- Insônia.
- Vagina seca.
- Dores nas articulações.

Diagnóstico etiológico

- Falência ovariana prematura.
- Lúpus eritematoso descompensado.
- Artrite reumatoide.
- Hipertensão arterial sistêmica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	76,1	> 40
LH (mUI/mL)	29,3	> 30
E2 (pg/mL)	< 14	Até 45
Prolactina (mg/dL)	8,5	4 a 25
Glicemia (mg/dL)	93	70 a 99
Colesterol (mg/dL)	157	< 200
Triglicérides (mg/dL)	71	< 150
HDL (mg/dL)	45	> 40
LDL (mg/dL)	94	< 130
Anticorpos antifosfolípides	Negativo	
Fator reumatoide	Negativo	
Proteína C reativa (mg/L)	2,5	0 a 3
ASLO (U/L)	150	Até 200
Hemossedimentação (mm)	25	Até 20



Densitometria óssea

Tabela 2 Resultados do exame de densitometria óssea

Região	DMO (g/cm²)	T	%	Z	%
L1-L4	1,042	- 1,3	87	97	- 0,2
Colo do fêmur	0,795	- 1,8	77	91	- 0,6
Trocanter	0,662	- 1,6	78	89	- 0,7

De imagem

- Ultrassonografia transvaginal: Eco endometrial linear. Dimensão uterina: 70 × 30 × 37 mm e volume de 40 cm³. Ovários não visualizados.
- Mamografia: BI-RADS® I.

**DIAGNÓSTICO** Climatério e lúpus eritematoso sistêmico.

TRATAMENTO

Hormonoterapia com estrogênio e progestagênio, adesivos transdérmicos (17-betaes-tradiol, 50 mcg/dia, e acetato de noretisterona, 100 mcg/dia) 2 vezes/semana.

EVOLUÇÃO

Após 6 meses, a paciente retornou referindo melhora considerável; relatou que desapareceram as ondas de calor e que está dormindo bem. A vagina está mais lubrificada, e as dores articulares melhoraram bastante. A medicação foi mantida.

COMENTÁRIOS

Trata-se de paciente com sintomas climatéricos e que tem lúpus eritematoso sistêmico (LES) compensado com prednisona e cloroquina. O LES é uma doença sistêmica crônica que afeta diversos órgãos e tem curso imprevisível. Em sua fisiopatologia, estão envolvidos autoanticorpos e imunocomplexos e parece existir perda na tolerância imunológica. Apresenta manifestações gerais, como: fadiga, febre e emagrecimento; envolvimento do sistema musculoesquelético (artralgia, miopatia); alterações cutâneas (como *rash* malar, fotossensibilidade, úlceras orais, vasculite) e hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Menos frequentemente, observam-se manifestações neurológicas, cardiopulmonares, renais, gastrointestinais e envolvimento ocular.

A hormonoterapia nessa doença é contraindicada na presença de anticorpos antifosfolípidos, com antecedentes de tromboembolismo ou quando o comprometimento orgânico é severo, como na insuficiência renal.

Nessas pacientes, os estrogênios naturais e os progestagênios melhoram a sintomatologia e a osteoporose, de maneira que podem ser utilizados; contudo, a prescrição deve ser feita com cautela e em casos selecionados. O uso de androgênios é ainda controverso.

Outros fatores ainda devem ser observados, como a via de utilização dos hormônios. A paciente, cujo caso é descrito neste capítulo, é fumante e hipertensa; portanto, a via preferencial não é a oral.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. *J Rheumatol* 1994; 21:2254-60.
2. Fatnoon NN, Azaeisman SM, Zainal D. Prevalence and risk factors for menstrual disorders among systemic lupus erythematosus patients. *Singapore Med J* 2008; 49(5):413-8.
3. Fonseca AM, Arie WMY, Bagnoli VR, Sauerbronn ADV, Arie MHA, Pinotti JA. Terapia de reposição hormonal no climatério em situações especiais: doenças auto-imunes. *Rev Ginec e Obstet – Atual* 1997; 6(3):26-47.
4. Fonseca AM, Bagnoli VR, Vergolino RVD, Parellada CI, Pinotti JA. Terapia de reposição hormonal: doenças auto-imunes. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). *Terapia de reposição hormonal em situações especiais*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.3-22.
5. Gompel A, Piette JC. Is there a place for postmenopausal hormone therapy use in women with lupus? *Panminerva Med* 2008; 50(3):247-54.
6. Katari S, Cherif O, Boussefia F, Kochbati S, Ben Dhaou B, Rokbani L. Estrogen use in systemic lupus erythematosus. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(10):783-90.
7. Sánchez Guerrero J, González Pérez M, Durand Carbajal M, Lara Reyes P, Jiménez Santana L, Romero Díaz J et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56(9):3070-9.
8. Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS, Guзов II. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3):436-41.
9. Vollenhonen RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheumat* 1995; 38:1826-31.

## Questões

- 1. Mulher com 50 anos de idade, menopausada há 1 ano, com muitos sintomas climatéricos e com antecedente de lúpus eritematoso sistêmico. A hormonoterapia está indicada quando:**
  - a. A paciente possui antecedentes de tromboembolismo, mostra resultado negativo para anticorpos antifosfolípidos e não apresenta comprometimento orgânico severo.
  - b. A paciente mostra resultado positivo para anticorpos antifosfolípidos, não apresenta comprometimento orgânico severo nem antecedentes de tromboembolismo.
  - c. A paciente mostra resultado negativo para anticorpos antifosfolípidos, não apresenta comprometimento orgânico severo, antecedentes de tromboembolismo e comprometimento orgânico severo.
  - d. Nunca está indicado.
  - e. Sempre está indicado.
  
- 2. Mulher com 52 anos de idade, fumante, em menopausa há 2 anos, com vários sintomas climatéricos, antecedentes de lúpus eritematoso sistêmico e sem contraindicação à hormonoterapia. O melhor esquema é com:**
  - a. Estrogênios + progestagênios via oral.
  - b. Estrogênios + progestagênios via não oral.
  - c. Androgênios.
  - d. Progestagênios.
  - e. Estrogênios + progestagênios + androgênios.
  
- 3. Quais são os cuidados para indicar hormonoterapia em mulheres na pós-menopausa com antecedente de lúpus eritematoso sistêmico:**
  - a. Pesquisar anticorpos antifosfolípidos, verificando comprometimento orgânico e antecedente de tromboembolismo.
  - b. Apenas verificar antecedentes de tromboembolismo.
  - c. Apenas verificar comprometimento orgânico.
  - d. Apenas pesquisar anticorpos antifosfolípidos.
  - e. Não há necessidade de avaliação prévia.



Patrícia Miyuki Arie Fassolas

Angela Maggio da Fonseca

Joserita Serrano de Assis

Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

M.G.S., 50 anos de idade, branca, brasileira, casada, dona de casa.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ondas de calor há cerca de 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Há cerca de 2 anos, a paciente vinha sofrendo de ondas de calor, 2 a 3 episódios por dia, acompanhados de sudorese discreta, mas que não a atrapalhava em seus afazeres. Há cerca de 6 meses, os calores aumentaram de frequência (cerca de um a cada hora) e de intensidade, com palpitações e sudorese intensa, impedindo M.G.S. de realizar seus afazeres e obrigando-a a tomar água gelada. Refere sudorese noturna que a obriga a levantar 2 ou 3 vezes por noite, procurar ar fresco, tomar bastante líquido e urinar. Refere estar comendo mais que o habitual e estar ganhando peso.

**Índice menopausal de Kupperman** Vasomotores 12; parestesia 2; insônia 6; nervosismo 6; melancolia 3; fraqueza 2; artralgia/mialgia 2; cefaleia 2; formigamento 1. Total = 36.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Micções frequentes, noctúria e prurido generalizado nos últimos meses.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal (3,5 kg) e foi amamentada “no peito” por quase 1 ano. Relata moléstias próprias da infância. Submetida à colecistectomia por cálculo de vesícula aos 40 anos de idade. Nega estar em uso de qualquer medicação.

**Antecedentes familiares** Informa que a mãe era obesa, diabética e hipertensa e que morreu de “derrame” há 4 anos. Desconhece outras doenças infectocontagiosas e heredofamiliares.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Há 2 anos, passou a ter ciclos mais longos (> 30 dias). Data da última menstruação: há 6 meses da primeira consulta.

**Antecedentes pilossebáceos** NDN.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 12 anos de idade; refere mastodinia.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 19 anos de idade. Não faz uso de métodos contraceptivos e está sem ter relações há cerca de 3 anos; porém, quando as mantinha, não apresentava dor. Não se importa em não ter atividade sexual.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, com quatro partos normais sem problemas, e os recém-nascidos pesavam mais de 4 kg. Amamentou todos os filhos por cerca de 7 meses. Último parto há 20 anos.

**Antecedentes ginecológicos** Corrimento branco com aparência de leite coalhado e acompanhado de prurido vulvar.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- FC: 84 bpm.
- PA: 115 × 70 mmHg.
- Peso: 79 kg.
- Altura: 1,62 m.
- CA: 101 cm.
- CQ: 105 cm.
- Cabeça: NDN.
- Tórax: Pulmões livres, coração com bulhas normofonéticas.
- Extremidades: Varizes discretas nos membros inferiores.

### Ginecológico

- Abdome: Globoso, distendido, timpânico à percussão, sem dor à palpação superficial e profunda; ausência de tumorações à palpação.
- Mamas: Volumosas, simétricas, sem nódulos ou secreções.
- OGE: Pilificação e formações labiais normais para sexo e idade. Procidência moderada das paredes vaginais, que se acentuam aos esforços.
- OGI: Ao exame especular, corrimento branco, inodoro, em quantidade moderada. Colo epitelizado, prova do lugol (teste de Schiller) com resultado de iodo claro. O toque bimanual revela vagina púbera para 4 cm, sem septos ou abaulamentos. Colo voltado para a parede vaginal posterior, de forma cilíndrica, orifício externo em fenda transversa, impérvio. Fundos de sacos livres, útero em AVF móvel, consistência fibroelástica e volume discretamente aumentado; os anexos não foram palpados.

### HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

#### Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia secundária.
- Síndrome do climatério.

#### Diagnóstico etiológico

- Amenorreia secundária.
- Síndrome do climatério.
- Rotura perineal.
- Vulvovaginite.

### COMENTÁRIOS

Esse caso, provavelmente, se refere ao de uma paciente no climatério cujas principais queixas são irregularidades menstruais e ondas de calor, sendo o período de transição compreendido entre o período fértil e a menopausa. A Associação Brasileira do Climatério (Sobrac) adota a divisão de Notelovitz – segundo a qual o climatério tem início aos 35 anos de idade – e o subdivide em três fases:

- Inicial ou precoce, dos 35 aos 45 anos de idade, que, quando sintomática, relaciona-se com esteroideogênese anormal, manifestando-se por meio de hemorragia uterina disfuncional e tensão pré-menstrual;
- Fase perimenopausal, dos 45 aos 55 anos de idade, período em que ocorre a menopausa (geralmente por volta dos 50 anos de idade) e que é subdividido nas fases pré e pós-menopausal. É nesse período que ocorrem os sintomas mais característicos do climatério;
- Fase tardia, dos 55 aos 65 anos de idade, no qual ocorrem as manifestações tardias da deficiência estrogênica (osteoporose, doença cardiovascular, diabetes) que até então cursavam assintomaticamente.



As ondas de calor, ou fogachos, são os sintomas mais frequentes. Para se quantificar a sintomatologia do climatério, no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), adota-se o Índice Menopausal de Kupperman (IMK), que é considerado leve até 19, moderado de 20 a 35 e intenso quando maior do que 35.

## CONDUTA

Diante das informações clínicas e de acordo com as normatizações para diagnóstico e acompanhamento dos casos de climatério, foram solicitados os seguintes exames: FSH, LH e estradiol (esses exames não são essenciais para o diagnóstico de climatério na idade esperada, mas, em serviço-escola, são necessários para incluir a paciente em protocolos de conduta). Os exames são realizados preferencialmente na fase folicular; nas mulheres que não menstruam, se ocorrer qualquer tipo de sangramento genital nos 14 dias que sucedem a coleta do exame, deve-se considerar que a paciente esteve no período periovulatório ou fase lútea. Outros exames importantes são: colpocitologia oncológica, mamografia e ultrassonografia transvaginal. Para análise do perfil metabólico, são importantes glicemia, colesterol total e frações, triglicérides e TSH. Nas mulheres com circunferência abdominal maior do que 80 cm, como no presente caso, deve-se dosar a insulina e a hemoglobina glicosilada. O metabolismo ósseo é avaliado pela densitometria óssea em coluna lombar e colo do fêmur.

A paciente foi orientada para a correta realização de todos esses exames, a usar roupas mais leves, a praticar atividade física – incluindo exercícios dos músculos do assoalho pélvico e de Kegel –, a utilizar meia elástica de média compressão (para as varizes) e a manter dieta hipocalórica. Foi prescrito um creme vaginal com nistatina disponível na farmácia do HCFMUSP para ser aplicado. Após a coleta dos exames de sangue, a paciente foi instruída a utilizar o acetato de medroxiprogesterona, 5 mg/dia, por 10 dias durante o mês, até seu retorno, assim quando os exames estivessem prontos.

## RETORNO

A paciente retornou 3 meses após a primeira consulta, trazendo os resultados dos exames e referindo que as ondas de calor tinham diminuído de intensidade após iniciar a atividade física, a dieta e a utilização do progestagênio. Relatou também que menstruou regularmente 2 meses (medroxiprogesterona foi prescrita do dia 1 ao 10 de cada mês).

O IMK mostrou: vasomotores 4; parestesia 2; insônia 2; nervosismo 2; melancolia 1; fraqueza 2; artralgia/mialgia 2; cefaleia 2; formigamento 1. Total = 18. Foram observados, ainda, o desaparecimento do corrimento e do prurido vulvar e uma melhora geral dos sintomas, mas a paciente continuava a comer muito e a tomar muito líquido, acordando à noite, não mais pela sudorese, mas para tomar água e urinar.

Ao exame: PA: 115 × 70 mm Hg, peso: 75 kg, altura: 1,62 m, CA: 98 cm, CQ: 105 cm. No exame clínico, nada de novo foi constatado.



Os resultados dos exames laboratoriais foram: FSH 35 mUI/mL (valor de referência para a fase folicular na mulher na menacme: 2,4 a 8,3); LH 20 mUI/mL (valor de referência: 2,2 a 6,8); estradiol 30 pg/dL (valor de referência: 20 a 275); TSH 2,5 um/mL (valor de referência: 0,4 a 4,5); T4 livre 1,2 ng/dL (valor de referência: 0,7 a 4,5); colesterol total 190 mg/dL (valor de referência: desejável até 200); HDL 45 mg/dL (valor de referência > 50); triglicérides 180 mg/dL (valor de referência: desejável abaixo de 200 mg/dL); glicemia de jejum: 140 mg/dL (valor de referência: 70 a 100); hemoglobina glicosilada 7,5% (valor de referência até 6%); insulina de jejum 35 mg/mL (valor de referência: até 20); papanicolaou classe II, presença de fungos.

- Mamografia: Mamas com diminuição da densidade, sem nódulos; BIRADS® I;
- Densitometria óssea: os resultados estão na Tabela 1.
- Ultrassonografia transvaginal: Útero com volume 90 cm³, ecotextura normal; espessura do eco endometrial de 5 mm. Ovário direito com volume de 4,5 cm³ e ovário esquerdo não visualizado.

Tabela 1 Resultado do exame de densitometria óssea

DO	BMD (g/cm³)	Índice T (desvio-padrão)
L2-L4	1,083	+ 0,33
Fêmur (colo)	0,953	+ 0,58

COMENTÁRIOS

A evolução clínica e os resultados dos exames permitiram chegar ao diagnóstico de irregularidade menstrual e síndrome do climatério. Os níveis de glicemia de jejum elevados, bem como da insulina, explicaram aspectos relevantes como poliúria, noctúria e polidipsia, conduzindo ao diagnóstico de diabetes melito (DM). Essa patologia acomete cerca de 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos de idade; desses, 50% desconhece o diagnóstico, e 24% dos pacientes soube do diagnóstico de DM, mas não realizam nenhum tipo de tratamento. O DM do tipo 1 (DM1) é responsável por 5 a 10% dos casos diagnosticados após os 65 anos de idade, ao passo que o DM do tipo 2 (DM2) acomete principalmente indivíduos acima dos 40 anos de idade, mas tem sido diagnosticado em crianças com história familiar de diabetes. O DM2, caracterizado por resistência periférica à insulina associada a graus variáveis de defeitos na secreção de insulina, é uma doença crônica que requer atenção médica prolongada tanto para controlar o desenvolvimento de suas complicações, como para tratá-las quando ocorrerem.

As complicações crônicas do DM estão relacionadas com alterações vasculares que geram lesões em órgãos-alvo, ou seja, danos, disfunção e falência de órgãos, como rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. As complicações crônicas podem ser divididas em dois grupos. No grupo das microangiopatias, estão a retinopatia, a nefropatia e a neu-



ropatia diabéticas. Já o grupo das macroangiopatias é representado por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência arterial periférica. A fisiopatologia das alterações vasculares secundárias ao diabetes está relacionada com a hiperglicemia crônica e com a geração de produtos avançados de glicação. A hiperglicemia crônica também está associada à geração de radicais livres e à promoção de ciclos de metabolismo da glicose alternativos, como o ciclo do sorbitol, no qual está presente o papel da aldose redutase.

Diversos fatores de risco, passíveis de intervenção, estão associados ao maior comprometimento cardiovascular nos pacientes diabéticos. O impacto desfavorável da hipertensão arterial sistêmica e das dislipidemias sobre a morbimortalidade cardiovascular é reconhecido, bem como a frequente associação dessas condições com o DM. Por outro lado, são numerosas as evidências de que o tratamento dessas duas condições reduz as complicações cardiovasculares no DM. Dados do Framingham Study mostraram risco de eventos cardiovasculares fatais três vezes maior em mulheres diabéticas quando comparadas às não diabéticas, mesmo após haver ajuste para outros fatores de risco, como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e hipertrofia ventricular esquerda. O risco ajustado entre homens também é aumentado, mas de menor amplitude.

Deve-se salientar que o diagnóstico de diabetes pode ser feito de três formas, segundo as recomendações da American Diabetes Association, da Organização Mundial da Saúde e da Sociedade Brasileira de Diabetes:

- Sintomas clássicos, poliúria, polidipsia e perda de peso, associados à glicemia superior a 200 mg/dL;
- Glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL; ou
- Glicemia, após 2 horas de sobrecarga oral de glicose igual ou superior a 200 mg/dL, devendo ser pesquisa obrigatória em mulheres no climatério e/ou na pós-menopausa.

Na consulta de retorno da paciente, pôde-se confirmar que estavam presentes já na consulta inicial os sintomas do diabetes, tais como poliúria, polidipsia e polifagia. A poliúria, por causa da glicosúria, somente ocorre com glicemias acima de 180 mg/dL, demonstrando que a paciente teve níveis glicêmicos elevados, comprovados pela hemoglobina glicosilada de 7,5%, que pode ser interpretada como média, dos últimos 3 a 4 meses, dos níveis glicêmicos acima de 170 mg/dL. O prurido vulvar também é sugestivo, ocorrendo por diminuição do pH vaginal que predispõe à infecção por fungos. O diagnóstico de DM2 decorreu das manifestações clínicas, da glicemia e da insulina de jejum, que estavam aumentadas, mostrando resistência à insulina pelo índice de Legro (relação entre a glicemia de jejum em mg/dL e a insulina sérica de jejum em mU/mL), que sendo menor do que 4,5 confirma resistência à insulina. A hemoglobina glicosilada superior a 6% indica que houve níveis glicêmicos elevados, acima de 135 mg/dL nos últimos 3 a 4 meses. Em razão do diagnóstico de DM2, a paciente foi submetida a uma reavaliação clínica para investigar sinais de complicações, principalmente sinais de neuropatias e



vasculopatias em membros inferiores. Na ausência de sinais clínicos evidentes de comprometimento micro e macrovascular, ela foi orientada a intensificar a atividade física e a obedecer dieta mais rigorosa em relação a carboidratos e gorduras (Serviço de Nutrição). Nessa consulta, foram solicitados: glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, urina tipo 1 (com pesquisa de microalbuminúria) e urocultura com antibiograma e exame de fundo de olho. O acetato de medroxiprogesterona foi substituído pelo acetato de noretisterona (na dose de 5 mg/dia, 10 dias/mês), e uma nova consulta foi agendada para dentro de 3 meses.

## EVOLUÇÃO

Passados os 3 meses, a paciente referiu estar bem e que havia menstruado pela última vez há 2 meses, em quantidade pequena e por 3 dias, e que nesses últimos 2 meses, não havia menstruado, apesar de ter utilizado o Primolut-nor®. Negou prurido vulvar e as ondas de calor estavam estáveis. Relatou estar seguindo dieta orientada pela nutricionista e estar praticando natação duas vezes por semana.

O IMK revelou: vasomotores 4; parestesia 2; artralgia/mialgia 1; cefaleia 1. Total = 8.

Ao exame: PA: 120 × 70 mmHg; peso: 70 kg; altura: 1,62 m; CA: 90 cm; CQ: 103 cm. Exame físico geral e ginecológico sem alterações dignas de nota.

Exame de fundo de olho: papilas ópticas coradas, borda nítida, escavação fisiológica em ambos os olhos. Retinas: aplicadas, coradas, sem roturas ou trações. Máculas: relevo, brilho e pigmentação normais em ambos os olhos. Vasos: trajeto, calibre e morfologia normais em ambos os olhos; ausência de neovascularização em ambos os olhos. Presença de microaneurismas em quadrante nasal em ambos os olhos. Conclusão: retinopatia diabética não proliferativa leve, sem edema macular em ambos os olhos. Solicitou-se a repetição do exame de fundo de olho em 6 meses.

Em diabéticos, valores inferiores a 7% dos valores de referência podem estar associados a significativa redução das complicações. Por isso, a paciente foi orientada apenas a seguir mais rigorosamente a sua dieta. A creatinina foi de 0,7 mg/dL; ureia 30 mg/dL; ácido úrico 3,2 mg/dL; cultura de urina negativa. Na urina tipo 1, pH 5,8; densidade de 1.020 (valor de referência = 1.015 a 1.025); proteinúria 0,03 g/L (valor de referência < 0,05); urobilinogênio 0,5 mg/dL (valor de referência = 0,2 a 1 mg/dL).

A pesquisa de microalbuminúria deve ser realizada anualmente em todos os portadores de diabetes. Nos pacientes com DM2, como geralmente não é possível definir o início da doença, o rastreamento deve iniciar logo, a partir do diagnóstico. Nos pacientes com DM1, o rastreamento anual deve começar após 5 anos de doença. Pelo fato de a excreção urinária de albumina apresentar variação durante o dia, é recomendada a dosagem em urina de 24 h (mg/24 h) ou urina coletada durante a noite com tempo marcado (mcg/min). Mais recentemente, têm sido recomendadas a dosagem em amostra aleatória de urina e a avaliação da relação albumina/creatinina (mcg/mg de creatinina).



## COMENTÁRIOS

Após a menopausa, ocorrem alterações na composição da massa corpórea. Mulheres menopausadas aumentam de peso mais à custa de tecido gorduroso do abdome, de forma semelhante aos homens (obesidade androide), diferentemente das mulheres não menopausadas, que aumentam a gordura glútea (obesidade ginecoide). Há aumento da gordura androide nos primeiros anos após a menopausa, antes mesmo de haver aumento significativo da massa gordurosa como um todo. Essas alterações parecem estar mais relacionadas com a menopausa e com a diminuição dos níveis de estrogênios do que com o envelhecimento. A obesidade e o aumento da relação abdômino-glútea (CA/CQ) têm sido relacionados à intolerância à glicose e ao DM2. A relação entre obesidade e DM2 é bem estabelecida, pois indivíduos com sobrepeso e obesos apresentam maior risco de desenvolver a doença.

As evidências demonstram que o índice de massa corpórea (IMC) está diretamente relacionado com o risco de DM2. Em mulheres, o risco aumenta 5 vezes com IMC de 25; 28 vezes para IMC de 30; e 93 vezes para IMC maior do que 35. Além disso, as complicações da obesidade estão diretamente relacionadas com o DM2, que é inversamente associado aos níveis séricos da insulina de jejum.

Estudos observacionais mostraram que existe aumento marcante da incidência de DM2 após a menopausa. Mulheres com DM têm grande aumento de risco para doença coronariana. Em 2000, a Sociedade Norte-americana de Menopausa (NAMS) estabeleceu um consenso:

- O controle dos fatores de risco cardiovascular por meios farmacológicos e não farmacológicos pode diminuir substancialmente o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV);
- Uma recomendação baseada em evidências para o uso da terapia hormonal ainda não pode ser feita; os benefícios e os riscos devem ser considerados individualmente em cada mulher;
- Quando a terapêutica hormonal for recomendada, os maiores benefícios serão obtidos com o uso de estrogênios transdérmicos ou com estrogênios orais em baixa dosagem; a progesterona, em lugar dos progestagênios sintéticos e/ou preparações norandrogênicas, pode ser mais adequada, embora mais pesquisas sejam necessárias nessa área;
- O aconselhamento pode maximizar a adesão a regimes de múltiplos medicamentos e aumentar a compreensão dos potenciais riscos e benefícios da terapia hormonal.

Os diferentes tipos de terapia estroprogestativa oferecem eficácias comparáveis no controle da sintomatologia climatérica. No entanto, a seleção criteriosa de compostos específicos, doses e vias de administração pode proporcionar significativas vantagens clínicas. A administração não oral de estrogênios, minimizando a indução hepática de fatores de coagulação e de outras proteínas, associada ao efeito de primeira passagem, está



relacionada com vantagens potenciais no sistema cardiovascular. Além disso, os progestagênios utilizados em associação com os estrogênios não são equivalentes. A progesterona tem ação favorável nos vasos e no cérebro, porém, a progesterona e alguns progestagênios (levonorgestrel e acetato de medroxiprogesterona) levam à hiperinsulinemia, possivelmente por ação trófica no pâncreas, primariamente induzindo resistência à insulina. Na terapia estroprogestativa, a melhora do metabolismo dos carboidratos provocada pelo estradiol pode ser preservada pela adição da diidrogesterona. Combinações que contêm o acetato de noretisterona parecem ser neutras, mas o uso de levonorgestrel ou de acetato de medroxiprogesterona é associado à deterioração da tolerância à glicose.

A metanálise de Salpeter et al., que incluiu 107 trabalhos randomizados com pelo menos 8 semanas de duração, para estudar os efeitos da terapia estroprogestativa nos diversos parâmetros da síndrome metabólica, mostrou que esse tratamento reduziu a gordura abdominal [-6,8% (IC: -11,8 a -1,9%)], HOMA-IR [-12,9% (IC: -17,1 a -8,6%)] e o aparecimento de novos casos de DM2 [risco relativo: 0,7 (IC: 0,6 a 0,9)] em mulheres não diabéticas. Em mulheres com DM2, a terapia estroprogestativa reduziu a glicemia de jejum [-11,5% (IC: -18,0 a -5,1%)] e HOMA-IR [-35,8% (IC: -51,7 a -19,8%)].

A terapia estroprogestativa também reduziu a relação LDL-colesterol/HDL-colesterol [-15,7% (IC: -18,0 a -13,5%)], lipoproteína(a) [-25,0% (IC: -32,9 a -17,1%)], pressão arterial média [-1,7% (IC: -2,9 a -0,5%)], E-selectina [-17,3% (IC: -22,4 a -12,1%)], fibrinogênio [-5,5% (IC: -7,8 a -3,2%)] e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 [-25,1% (IC: -33,6 a -15,5%)]. O tratamento oral produziu efeitos benéficos maiores do que os apresentados pelo uso de transdérmicos, mas aumentou a proteína C reativa [37,6% (IC: 17,4 a 61,3%)] e diminuiu a proteína S [-8,6% (IC: -13,1 a -4,1%)]. Os transdérmicos, por outro lado, não tiveram tais efeitos, de modo que se concluiu que a terapia estroprogestativa reduz a obesidade central, a pressão arterial, a resistência à insulina, as moléculas de adesão e os fatores pró-coagulantes em mulheres não diabéticas. A via oral afetou negativamente a proteína C-reativa e a proteína S, enquanto a via transdérmica não mostrou tais efeitos.

A terapia estroprogestativa de baixa dose tem atraído interesse no tratamento dos sintomas climatéricos da mulher com DM2 por conta das dúvidas sobre os riscos da doença coronariana e do acidente vascular cerebral com a terapia com dose convencional (estrogênios equinos conjugados, 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg). Kernohan et al. (2007) estudaram os efeitos do 17-betaestradiol combinado com a noretisterona 0,5 mg, em uso contínuo, em mulheres menopausadas com DM2; em um trabalho duplo-cego, com placebo controlado, 28 mulheres completaram o estudo. Todas foram submetidas ao “clamp” hiperinsulinêmico, euglicêmico e à pesquisa de fatores de risco cardiovascular. A terapia estroprogestativa, em comparação com o placebo, diminuiu a glicemia de jejum (-9,4% × +2,3%; IC: -23,3 a -0,3) e o colesterol total (-13,7 × +1,0%; IC: -22,4 a 3,1%), e não houve diferença significativa no índice de *clearance* da glicose, hemoglobina glicosilada, triglicérides, HDL-colesterol e proteína C-reativa.



Os autores concluíram que a terapia de baixa dose em mulheres com DM2 diminuiu a glicemia de jejum e o colesterol total, sem os efeitos adversos detectáveis no *clearance* de glicose, triglicérides e proteína C-reativa relatados com a terapia convencional.

No Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do HCFMUSP, quando da associação entre climatério e diabetes melito, tem-se avaliado o diabetes: as pacientes recém-diagnosticadas (como no presente caso) são submetidas à dieta e à atividade física e, como aquelas que já tinham o diagnóstico, são monitoradas com a glicemia de jejum, a hemoglobina glicosilada, os exames de urina e de fundo de olho, além de exame clínico rigoroso. Estando a mulher sem complicações, é encaminhada à Unidade Básica de Saúde, para o seguimento. Nos casos em que a dieta orientada por nutricionista e a atividade física não são suficientes para controlar a doença, deve-se realizar tratamento com a biguanida (metformina). Se for detectada qualquer complicação (p.ex., a retinopatia proliferativa ou a diminuição da sensibilidade nos pés) ou o diabetes não for controlado com as medidas citadas, a paciente é encaminhada ao serviço de endocrinologia do HCFMUSP.

Com relação ao controle do climatério, nas pacientes com sintomatologia severa, tem-se iniciado o tratamento sintomático com métodos alternativos. Antes da menopausa, tem-se utilizado o acetato de noretisterona de forma sequencial para promover a descamação endometrial, prevenindo, assim, o carcinoma de endométrio, o qual as diabéticas têm maior risco de desenvolver. Se houver muita necessidade do tratamento hormonal e desde que não haja contraindicações à terapia estrogênica, é preferível a utilização da via parenteral e, excepcionalmente, a terapia de baixa dosagem.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Aguiar LGK, Vilela NR, Bouskela E. A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:204-11.
2. Bossemeyer RP. Conceito e duração do climatério. In: Sobrac – Consenso sobre os fundamentos e o manejo da terapia de reposição hormonal. São Paulo 1997; 7-10.
3. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1.342-6.
4. Febrasgo. Avaliação clínico-ginecológica no climatério. In: Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR (eds.). *Climatério: manual de orientação*. São Paulo: Ponto, 2004. p.38-40.
5. Febrasgo. Conceito. In: Fernandes CE, Pereira Filho ASP (eds.). *Climatério: manual de orientação*. Febrasgo, 1995. p.1-6.
6. Fonseca AM, Bagnoli VR, Chuery ACS, Rosa FC. Terapêuticas do climatério – hormonal e alternativa. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)*. São Paulo: Revinter, 2005. p.354-65.



7. Fonseca AM, Sauerbronn AVD, Arie WMY, Arie MHA, Bagnoli VR. Esteróides sexuais e doença cardiovascular. In: Aldrighi JM, Faludi AA, Mansur AP (eds.). Doença cardiovascular no climatério. São Paulo: Atheneu, 2005. p.43-60.
8. Fontbonne A, Eschwege E. Insuline, triglycérides et athérome: données épidémiologiques et hypothèses. *Ann Med Interne* 1993; 144:267-74.
9. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelisseu G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2.354-8.
10. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: evaluation by ambulatory monitoring. *Int J Obstet Gynecol* 1992; 167:211-8.
11. Gross JL, Nehme M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. *Rev Ass Med Brasil* 1999; 45:279-84.
12. Guanieri Netto C. Síndrome do climatério. In: Medina J, Salvatore CA, Bastos AC. Fisiopatologia menstrual. 2.ed. São Paulo: Manole, 1977. p.31-8.
13. Hayashida SAH, Halbe HW, Lopes CMC, Corrêa L. Endorfinas e climatério. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas de ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo: Revinter, 2005. p.266-71.
14. International Menopause Society. Hormone therapy and the medically compromised woman at the menopause. In: Birkhäuser MH, Barlow DH, Notelovitz M, Rees MC (eds.). Health plan for the adult woman. London: Taylor & Francis, 2005. p.175-87.
15. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2007; 66:27-34.
16. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008; 60:185-201.
17. Lemer DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up in the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-90.
18. Lobo RA. The perimenopause. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:895-7.
19. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:3.153-9.
20. Nasri F, de Sá JR. Diabetes mellitus. In: Ramos LR, Toniolo Neto J (eds.). Geriatria e gerontologia: guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp – Escola Paulista de Medicina. Barueri: Manole, 2005. p.77-94.
21. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes Care* 1988; 14:173-94.
22. Ribeiro MRF, Mory DB, Vendramini MF, Giuffrida F, Dib AS, Moisés RS et al. Diabetes melito. In: Lopes AC, Amato Neto V (eds.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.3570-97.
23. Sauerbronn AVD, Fonseca AM, Bagnoli VR. Metabolismo dos carboidratos no climatério. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de ginecologia: condutas e rotinas de gine-

cologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo: Revin-ter, 2005. p.321-5.

24. Selpeter SR, Walsh JH, Ornistron TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in post-menopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:538-54.
25. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:483-97.
26. The North American Menopause Society. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7:87-95.
27. Zhou J, Qu F, Sang X, Wang X, Nan R. Accupuncture and auricular acupressure in relieving menopausal hot flushes of bilaterally ovariectomized Chinese women: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 (Epub ahead in print).



## Questões

### 1. Em relação ao diabetes, anote a alternativa incorreta:

- a. As complicações crônicas do diabetes estão relacionadas com alterações vasculares nos órgãos-alvo.
- b. O diagnóstico de diabetes pode ser feito de três formas: 1. Sintomas clássicos (poliúria, polidipsia e perda de peso) associados a uma glicemia superior a 200 mg/dL; 2. Glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL; ou 3. Glicemia duas horas após sobrecarga oral de glicose igual ou superior a 200 mg/dL.
- c. O diagnóstico inicial de diabetes na mulher de mais idade pressupõe que o diabetes seja do tipo 2, isto é, com resistência periférica à insulina associada a graus variáveis de defeitos na secreção de insulina.
- d. O diabetes é a principal causa de cegueira, doença renal terminal e amputação de membros na população norte-americana.
- e. O tratamento do diabetes requer abordagem ampla e multifatorial, desde educação e mudanças de estilo de vida até intervenções farmacológicas específicas.

### 2. Em relação ao diabetes e climatério, assinale a alternativa incorreta:

- a. Progestagênios como levonorgestrel e acetato de medroxiprogesterona causam resistência à insulina.
- b. A melhora do metabolismo dos carboidratos obtidos pelo estradiol pode ser preservada pela diidrogesterona.
- c. O acetato de noretisterona tem efeito neutro no metabolismo dos carboidratos.
- d. Trabalho randomizado e controlado demonstrou que a terapia hormonal de baixa dose diminuiu a glicemia de jejum e o colesterol sem os efeitos deletérios da terapia convencional.
- e. A via de administração do estrogênio não tem importância no diabetes.

### 3. Qual é o papel da pesquisa de microalbuminúria em mulheres com DM2?

- a. Conferir o diagnóstico de DM2.
- b. Avaliar o risco de DCV urinária.
- c. Avaliar o risco de infecção urinária.
- d. Avaliar o risco de câncer mamário.
- e. Avaliar o risco de câncer endometrial.



Efrain Poveda Terceros

Ana Lúcia Cavalcanti

Vicente Renato Bagnoli

Angela Maggio da Fonseca

### IDENTIFICAÇÃO

R.S.L., 49 anos de idade, solteira, dona de casa, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Menstruações irregulares há cerca de 2 anos e, nos últimos meses, ondas de calor.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere irregularidade menstrual, apresentando fluxo a cada 2 ou 3 meses. Há 6 meses, está sem menstruar e apresenta ondas de calor, insônia, nervosismo e cansaço, que estão causando grande desconforto.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão crônica em tratamento com propranolol, 50 mg, e higraton, 50 mg.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade; ciclos menstruais normais.

**Antecedentes pilossebáceos** NDN.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 12 anos de idade; sem queixas relevantes.



**Antecedentes sexuais** Primeira relação aos 17 anos de idade. Até o momento, relacionou-se com 3 ou 4 parceiros. Libido normal e orgasmo reduzido nos últimos anos.

**Antecedentes obstétricos** Refere um aborto espontâneo há cerca de 20 anos.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- PA: 130 × 90 mmHg (em tratamento).
- Peso: 75,8 kg.
- Altura: 1,48 m.
- CA: 98 cm.
- CQ: 113 cm.
- Pelos sem anormalidades para sexo e idade.
- Cabeça, pescoço e tórax: NDN.

**Ginecológico**

- Mamas: Simétricas, flácidas, sem nódulos, sem secreção, axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação, sem massas anormais.
- OGE: Pelos, formações labiais e vestibulares normais para sexo e idade.
- OGI: Especular, mucosa vaginal com pouca lubrificação, paredes hipotróficas, colo normal epitelizado.
- Toque: Útero aumentado discretamente de volume, em AVF, móvel, indolor, anexos não identificados.

**Índice menopausal de Kupperman (IMK)** Foi realizado por se tratar de paciente em idade esperada de climatério.

Vasomotores	12
Parestesia	4
Insônia	4
Nervosismo	4
Melancolia	1
Artralgia/mialgia	4
Fraqueza	2
Cefaleia	1
Formigamento	1
<b>Total</b>	<b>33</b>

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico síndrômico

- Disfunção menstrual.
- Amenorreia secundária.
- Síndrome do climatério.
- Obesidade.

CONDUTA

Diante dos achados clínicos, foram cogitadas as possibilidades de diagnóstico referidas, tendo sido solicitados exames complementares para diagnosticar a etiologia da disfunção menstrual.

No retorno, após 9 meses da primeira consulta, a paciente referiu continuar com os mesmos problemas, sem menstruar há 13 meses. Aos exames físico geral (PA: 13 × 85 mmHg) e ginecológico, não foi observada qualquer alteração significativa.

EXAMES COMPLEMENTARES

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	60	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	36	2,2 a 6,8
Prolactina (ng/mL)	13	2 a 15
Estradiol (pg/mL)	18	22 a 215
TSH (uU/mL)	0,83	0,4 a 4,5
T4 livre (ng/mL)	1,1	0,7 a 1,5
Colesterol total (mg/dL)	246	< 200
Triglicérides (mg/dL)	119	< 150
HDL (mg/dL)	47	> 50
LDL (mg/dL)	175	< 130
Glicemia (mg/dL)	98	< 100

- Mamografia: Parênquima substituído por tecido gorduroso, ausência de microcalcificações ou nódulos, BI-RADS® I.
- Ultrassonografia transvaginal (USGTV): Útero 89 × 49 × 62 = 142 cm³; endométrio 8 mm. Ovários não visualizados. Útero miomatoso.

Nessa consulta, confirmou-se o diagnóstico de disfunção menstrual climatérica com sintomas associados. A paciente continua em tratamento para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e refere agora precordialgia e piora do cansaço. Foi encaminhada para a clínica cardiológica para avaliação e conduta e medicada apenas com cinarizina, 25 mg, a cada 12 horas, para alívio dos fogachos.



EVOLUÇÃO

A paciente retornou após 5 meses, sem menstruar há mais de 1 ano, referindo estar em acompanhamento na cardiologia, onde foi informada de que apresentava cardiopatia e de que necessitava continuar com o tratamento para HAS e cardiopatia com captopril, 25 mg, digoxina, 0,25 mg e espironolactona, 25 mg, e em dieta pobre em açúcar e lipídios, praticando atividade física regularmente. Continua com sintomas, mas bem mais leves, com IMK 20, principalmente por sintomas vasomotores. Ao exame físico geral, apresentou:

- PA: 12 × 8 mmHg.
- FC: 80 bpm.
- Peso: 73,9 kg.
- Altura: 1,47 m.
- CA: 100 cm.
- CQ: 113 cm.
- Exame ginecológico inalterado.

Os exames complementares solicitados na última consulta mostraram:

Exame	Resultado	Valores de referência
Colesterol total (mg/dL)	194	< 200
Triglicérides (mg/dL)	76	< 150
HDL (mg/dL)	61	> 50
LDL (mg/dL)	118	< 130
Glicemia (mg/dL)	95	< 100

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Climatério descompensado, síndrome metabólica, cardiopatia hipertensiva.

CONDUTA

A conduta foi manter a cinarizina (25 mg) e a atividade física para aliviar os fogachos, o que se mostrou efetivo no controle dos sintomas e não apresenta contraindicação para mulheres hipertensas e cardiopatas. Salientou-se a necessidade de continuar com a dieta prescrita e a medicação cardiológica.

O próximo retorno foi agendado para após 6 meses, quando a paciente deve renovar todos os exames da rotina do Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP para monitoração de mulheres climatéricas.

## COMENTÁRIOS

Pelo quadro clínico e laboratorial dessa paciente, trata-se de menopausa com climatério descompensado e síndrome metabólica. O conjunto desses fatores provavelmente desencadeou a doença cardiovascular hipertensiva, caracterizada por precordialgia, sintoma frequente, mas nem sempre valorizado nas pessoas do sexo feminino, por ser confundida com sintomatologia da mama, o que, em geral, não acontece com indivíduos do sexo masculino.

A referência laboratorial importante é a elevação do colesterol, principalmente o LDL, cujo aumento acarreta doença vascular por atuar no endotélio, produzindo fatores inflamatórios, com aumento da agregação plaquetária, além de ser agravado pela diminuição da secreção de estrogênio que ocorre na menopausa, justificando o motivo de o tratamento hormonal (TH), em pacientes climatéricas, ser mais benéfico quando estas ainda não apresentam lesões endoteliais das coronárias, isto é, no climatério ou logo no início da menopausa. Essa possibilidade é confirmada pela observação de que, na mulher jovem, as doenças cardiovasculares são menos frequentes do que em indivíduos do sexo masculino com a mesma idade. Contudo, ao longo da vida, tornam-se mais frequentes em mulheres do que em homens, provavelmente piorando por fatores como diabetes, tabagismo, sedentarismo, dislipidemias e LDL elevado.

A síndrome metabólica, observada tanto em mulheres quanto em homens, é causada pela resistência à insulina associada à combinação de hiperlipidemia, obesidade, hipertensão arterial, diabetes e estados hiperandrogênicos, como na síndrome do ovário policístico, também denominada síndrome X. Essa síndrome, sem dúvida mostra o risco das mudanças endócrinas e somáticas na mulher no climatério e na menopausa, elevando significativamente os riscos para doenças cardiovasculares e outras complicações decorrentes das alterações metabólicas, justificando medidas preventivas precoces, como atividade física regular, dieta hipocalórica (pobre de gorduras e hidratos de carbono) e tratamento de dislipidemias e outras doenças metabólicas.

Consideram-se relevantes os seguintes fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) em mulheres: síndrome metabólica, resistência à insulina, síndrome dos ovários policísticos, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, inatividade, hipercolesterolemia familiar, HDL baixo, hiperlipidemia combinada, história familiar para DCV e idade maior ou igual a 55 anos.

É fundamental destacar que o infarto agudo do miocárdio (IAM) é mais desfavorável em mulheres do que em homens. A morte súbita pós-IAM também é maior em mulheres, sendo de 6 semanas em 9%, enquanto, nos homens, é de 4%; ou seja, é 1,54 vezes mais provável em mulheres, quando comparadas em relação à idade e a outros parâmetros.

Após 1 ano do IAM, a taxa de mortalidade foi de 32% para mulheres e 16% para homens. O mesmo ocorreu após procedimentos intervencionistas, incluindo angioplastia, com sucesso de 85% para mulheres e 86% para homens e mortalidade ajustada pela



idade (4,2 para mulheres e 2,7 para homens). Esse fato deve-se à falta de diagnóstico precoce da sintomatologia de IAM em mulheres, aos fatores de risco que se acentuam no climatério e ao tratamento mais tardio.

Considerando-se todas essas características da mulher climatérica e o risco de DCV, cada vez mais, devem ser tomadas condutas mais individualizadas para o controle dos sintomas climatéricos e das complicações decorrentes do hipoestrogenismo. Deve-se salientar que, até as publicações dos estudos HERS e WHI, em 2002, indicava-se a terapia hormonal (TH) para o controle dos sintomas e para a prevenção primária e secundária das DCV. Após esses trabalhos, porém, tais indicações foram reavaliadas pela North American Menopause Society e pela Sociedade Brasileira de Climatério e, embora a TH continue sendo o tratamento mais efetivo para o controle da síndrome climatérica, passou a ter o controle desses sintomas como principal indicação, desde que não haja contraindicações. Assim, mulheres hipertensas, obesas, tabagistas, diabéticas e com alterações do colesterol, principalmente com triglicérides elevados, podem receber TH, desde que compensadas, preferencialmente por via transdérmica ou usando a drospirenona como progestagênio, que é mais segura e deve ser rigorosamente monitorada. A drospirenona é contraindicada em portadoras de DCV.

Nesse caso, como ficou evidente, deu-se prioridade para o controle da hipertensão e da cardiopatia. Em relação ao tratamento das manifestações climatéricas, optou-se pela cinarizina, que, em grande parte dos casos, apresenta resposta satisfatória, como mostrou a evolução. O controle da síndrome metabólica deve ser sempre iniciado com dieta hipocalórica, pobre em gorduras e hidratos de carbono. Se o controle ideal não for atingido com essas medidas, deve-se intervir com drogas específicas, como estatinas, fibratos e hipoglicemiantes orais.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arie WMY, Fonseca AM, Bagnoli VR, Arie MHA, Pinotti JA. Produção perimenopáusia de estrogênios. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
2. Bagnoli VR, Ramos LO, Fonseca AM, Rosas FC. Dislipidemias. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Climatério: terapêutica não hormonal. São Paulo: Roca, 2005.
3. Diegoli MS, Diegoli CA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Terapia de reposição hormonal em mulheres hipertensas. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Terapia de reposição hormonal em situações especiais. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
4. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Arie WMY. Síndrome dos ovários policísticos. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Ginecologia endócrina: manual de normas. São Paulo: Roca, 2004.



5. Grady D, Herrington D, Bittner V. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart and estrogens-progestin replacement therapy study follow-up (Hers II). JAMA 2002; 288:49.
6. Hayashida SAY, Halbe HW, Vieira C, Lopes CMC. Atividade física. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Climatério: terapêutica não hormonal. São Paulo: Roca, 2005.
7. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. For the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002; 287:591-7.
8. Massabki JOP, Fonseca AM, Pasqualotto EB, Arie MHA. Terapia de reposição hormonal: tabagismo. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA (eds.). Terapia de reposição hormonal em situações especiais. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
9. North American Menopause Society. NAMS Position Statement. Menopause 2008; 15(4):584-602.
10. Preston RA, Norris P, Alonso A. Randomized placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause 2007; 14(3):1-7.
11. Sociedade Brasileira de Climatério. Consenso SOBRAC – TH no climatério. Jornal da SOBRAC, 2004.
12. Topol EJ. Tratado de cardiologia. v.1. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005.
13. White WB, Hanes V, Chauhan V. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-B-estradiol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 2006; 48:246-53.
14. Women's Health Initiative. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3):321-33.

## Questões

**1. A mulher no climatério, e principalmente na pós-menopausa, apresenta os seguintes dados clínicos relevantes:**

- a. Aumento do risco para DCV e de morte súbita por IAM, maior incidência de dislipidemia e diabetes.
- b. Menor risco de DCV e menor gravidade nos IAM, maior incidência de dislipidemia e diabetes.
- c. Maior risco de DCV, mas menor risco de morte súbita por IAM, menor incidência de dislipidemia e maior de diabetes.
- d. Menor risco de DCV e de morte súbita por IAM e maior incidência de dislipidemia e diabetes.
- e. Não tem risco nenhum.

**2. Da mulher climatérica com IMK moderado ou grave, com predomínio de sintomas vasomotores, portadora de síndrome metabólica deve ser tratada com:**

- a. Dieta hipocalórica inespecífica, TH hormonal por via oral em altas doses e psicoterapia.
- b. Dieta hipocalórica pobre em gorduras e hidratos de carbono, atividade física, controle de hipertensão, perfil lipídico e glicemia e, se necessário, TH transdérmica em baixa dose.
- c. Atividade física, insulina para controle da resistência à insulina e TH rotineira por via oral ou transdérmica para prevenção primária de DCV.
- d. Dieta hipossódica e hipocalórica, psicoterapia e TH oral rotineira para prevenção primária e secundária de DCV.
- e. Dieta hipercalórica.

**3. O uso da drospirenona em mulheres na pós-menopausa e portadoras de DCV:**

- a. É a primeira opção.
- b. É contraindicada.
- c. É a segunda opção.
- d. Deve ser sempre empregada.
- e. Pode ser a primeira ou a segunda opção.

Vicente Renato Bagnoli  
Daniella De Grande Curi  
Eliana Guimarães Labes  
Angela Maggio da Fonseca

## IDENTIFICAÇÃO

M.G.O., 48 anos de idade, casada, dona de casa, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Ausência de menstruação há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Ciclos menstruais normais até o final de 2003, quando se tornaram irregulares. Não menstruou mais desde o início de 2004 e refere que, nos últimos meses, tem sentido dores nas articulações e calores que se acentuam à noite. Até o momento, pensou que eram sintomas decorrentes da idade, mas, em razão da piora, procurou atendimento.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Dores nos membros inferiores e nas mãos, insônia e nervosismo.

**Antecedentes pessoais** Cirurgia de apêndice na infância, pneumonia aos 20 anos de idade, tabagista (30 cigarros por dia) e não pratica atividade física.

**Antecedentes familiares** Mãe portadora de diabetes, pai com cardiopatia, avó com câncer de intestino.



**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade, com fluxo de 5 dias e intervalo de 28 a 30 dias; última menstruação há 2 anos.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 11 anos de idade, amamentou os três filhos sem qualquer queixa nas mamas.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade, vida sexual com o mesmo parceiro e libido diminuída nos últimos 4 anos, atrapalhando o orgasmo. Usou DIU ou contraceptivo hormonal entre as gestações e os abortos.

**Antecedentes obstétricos** Cinco gestações, com três partos normais e dois abortos espontâneos. Amamentou os três filhos por 7 a 9 meses; último parto há 10 anos.

**Índice menopausal de Kupperman (IMK)**

Os diferentes sintomas que caracterizam esse índice são utilizados para quantificar as manifestações clínicas das mulheres climatéricas (Tabela 1).

**Tabela 1** Índice menopausal de Kupperman

Vasomotores	12
Parestesia	4
Nervosismo	4
Cefaleia	1
Palpitação	1
Formigamento	2
<b>Total</b>	<b>24*</b>

\* Considerado moderado, mas com sintomas vasomotores relevantes.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral.
- Peso: 46 kg.
- Altura: 1,52 m.
- IMC: 19,9 kg/m².
- PA: 120 × 65 mmHg.
- CA: 52 cm.
- CQ: 70 cm.
- Relação CA/CQ: 0,74.

- Pele e sistema pilossebáceo: NDN.
- Pescoço: NDN.

Ginecológico

- Mamas: Pêndulas, simétricas, aréolas e papilas pigmentadas, sem abaulamento ou retrações, parênquima escasso, finamente irregular, expressão negativa; axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Plano, simétrico; palpação e percussão, nada digno de nota.
- OGE: Compatíveis com sexo e idade. À manobra de Valsalva, não foi observada prolapso da parede vaginal anterior ou posterior; sem perda de urina.
- Especular: Colo epitelizado, presença de secreção branca com aspecto fisiológico.
- Toque: Vagina pèrvia para 5 cm, rugosidade normal, corpo do útero palpado em AVF, volume normal, consistência e superfície discretamente heterogêneas.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Amenorreia secundária.
- Síndrome do climatério.

Diagnóstico etiológico

- Menopausa.
- Síndrome do climatério.

EXAMES COMPLEMENTARES

De imagem

- Ultrassonografia transvaginal (USTV): Útero em AVF, medindo 7 × 5 × 2,9 cm, volume de 55,9 cm³; miométrio heterogêneo, com pequenos nódulos; endométrio regular, espessura de 2,8 mm; ovário direito com volume de 3 cm³ e esquerdo com 4,1 cm³.
- Mamografia: Mamas com escasso parênquima residual, sem assimetria, nódulos ou calcificações, e BI-RADS® 2, sugerindo repetição anual de rotina.

Densitometria óssea (Tabela 2)

Tabela 2 Resultados da densitometria óssea

Local	DMO (g/cm²)	T	Z
L1-L4	0,725	-2,93	-2,23
Colo do fêmur	0,778	-1,17	-1,1
Fêmur total	0,750	-1,86	-1,33

**Colpocitologia oncótica** Amostras de material de exocérvice e endocérvice satisfatórias, negativo para células neoplásicas, esfregaço hipoestrogênico classe I.

**Laboratoriais (Tabela 3)**

**Tabela 3** Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	92,3	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	56,4	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	< 20	22 a 215
Testosterona total (ng/dL)	20,8	14 a 98
Androstenediona (ng/mL)	2,3	0,4 a 2,7
Colesterol total (mg/dL)	239	< 200
LDL-colesterol (mg/dL)	149	< 100
HDL-colesterol (mg/dL)	72	> 40
VLDL-colesterol (mg/dL)	18	< 30
Triglicérides (mg/dL)	89	< 150
Glicose (mg/dL)	78	75 a 99

**DIAGNÓSTICO**

- Síndrome do climatério.
- Menopausa.
- Osteoporose.

**CONDUTA**

A avaliação clínica e laboratorial dessa paciente conduziu ao diagnóstico de síndrome do climatério já na fase de menopausa e confirmou patologias associadas de osteoporose em coluna lombar, osteopenia no fêmur e dislipidemia leve. A paciente foi questionada quanto à ingestão de leite e derivados, referindo ser precária. Após a revisão desses achados, a paciente foi orientada a praticar atividade física exposta ao sol, sempre que possível, e manter dieta com baixo teor de gorduras e complementação com 1 g/dia de carbonato de cálcio.

Os sintomas relacionados ao hipoestrogenismo eram acentuados e, não havendo contraindicação, optou-se pelo tratamento hormonal combinado contínuo (estrogênios conjugados 0,625/dia e progestagênio acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia), que seria benéfico tanto para o controle dos sintomas climatéricos quanto para melhorar a densidade mineral óssea. Foi solicitado à paciente que realizasse nova dosagem do colesterol e retornasse em 6 meses para avaliação clínica.



Após 6 meses, a paciente retornou, referindo estar satisfeita por ter melhorado de suas queixas. O IMK revelou (Tabela 4):

**Tabela 4** Índice menopausal de Kupperman (IMK)

Vasomotores	4
Nervosismo	2
Palpitação	1
<b>Total</b>	<b>7</b>

O exame físico mostrou:

- PA: 110 × 70 mmHg.
- Peso: 46,5 kg.

A dosagem do colesterol apresentou os seguintes resultados:

- CT: 207 mg/dL.
- HDL: 55 mg/dL.
- LDL: 128 mg/dL.
- Triglicérides: 140 mg/dL.

A resposta clínica, por ter sido boa, com boa tolerabilidade ao tratamento e, portanto, melhora do nível do colesterol apenas com as medidas preventivas, motivou a continuidade desses procedimentos. Assim, foi marcado retorno em 1 ano, com repetição de mamografia, densitometria óssea, USTV e dosagem do colesterol.

**EVOLUÇÃO**

A paciente retornou somente após 2 anos, pois não teve condições de realizar os exames em data anterior, mas referiu estar muito bem. O IMK demonstrou (Tabela 5):

**Tabela 5** Índice menopausal de Kupperman

Vasomotores	4
Insônia	2
Artralgia	2
<b>Total</b>	<b>8</b>

A paciente continua seguindo as orientações e fazendo corretamente o tratamento hormonal, bem como o uso de carbonato de cálcio. Ao exame físico, constatou-se:

- Bom estado geral.
- PA: 115 × 70 mmHg.
- Peso: 47 kg.

O exame de mamas, abdome, órgãos genitais externos, especular e órgãos genitais internos (toque vaginal bimanual) não apresentou alterações. Os exames complementares mostraram:

- Mamografia: Mamas com parênquima escasso, sem nódulos, microcalcificações ou assimetrias; axilas NDN, BI-RADS® I.
- USTV: Útero em AVF, miométrio com pequenos nódulos e medindo 6 × 4,5 × 3 cm, volume de 50 cm³; endométrio de 3 mm; ovário direito com volume de 2,8 cm³ e esquerdo de 3 cm³.
- CT: 183 mg/dL.
- HDL: 62 mg/dL.
- LDL: 107 mg/dL.
- Triglicérides: 107mg/dL.

Densitometria óssea (Tabela 6):

**Tabela 6** Resultados da densitometria óssea

Local	DMO (g/cm²)	T	Z
L1–L4	0,750	-2,70	-1,88
Colo do fêmur	0,819	-0,76	
Fêmur total	0,760	-1,77	-1,16

**CONDUTA**

A boa resposta clínica, a melhora nos níveis de colesterol total, frações e triglicérides e os resultados satisfatórios da densidade mineral óssea, sem modificações nas imagens da mamografia, possibilitaram concluir que a conduta está correta e adequada, mantendo--se a medicação e as orientações gerais até o próximo retorno, em 12 meses, para repetição dos exames complementares de rotina.

**COMENTÁRIOS**

No período do climatério, ocorrem modificações na endocrinologia feminina, causando irregularidades menstruais, por vezes hemorragias e espaniomenorreia, que sempre caminham para a amenorreia definitiva, denominada de menopausa. Paralelamente, vá-



rias manifestações clínicas costumam ocorrer em curto prazo, dependendo do hipoesrogenismo, como sintomas vasomotores, parestesia, insônia, artralgia, alterações desfavoráveis nos níveis de colesterol, aceleração da perda de massa óssea, entre outras, que, se não cuidadas, evoluem para osteopenia e osteoporose.

A fisiopatologia do climatério explica o motivo dessas manifestações, pois, com a redução progressiva da reserva folicular ovariana, ocorrem mudanças na esteroidogênese. Inicialmente, ciclos com insuficiência lútea, que evoluem para ciclos anovulatórios e hipoesrogenismo em graus variados, que, sem dúvida, são os maiores responsáveis por grande parte das irregularidades menstruais e amenorreias, sobretudo pelas manifestações clínicas precoces do climatério, das quais as vasomotoras, a insônia e outras, causam grande desconforto à mulher.

Mais tardiamente, ocorrem as complicações decorrentes da alteração do colesterol, como a doença cardiovascular, e da aceleração da perda óssea, como osteopenia e osteoporose. Com base nesses fatos, pode-se orientar a mulher climatérica de forma segura, procurando restabelecer seu bem-estar e prevenindo as complicações tardias.

O diagnóstico de climatério é basicamente clínico, podendo ser confirmado pela dosagem de FSH e LH elevada e pelo estradiol em nível baixo, além da menopausa, quando a amenorreia for superior a 1 ano. Os exames de imagem, como a ultrassonografia pélvica e transvaginal, permitem avaliar os órgãos genitais internos com ênfase para o endométrio e os ovários. Os exames, como mamografia, densitometria óssea, dosagem de colesterol total e frações e colpocitologia oncótica, são obrigatórios para a prevenção ou detecção precoce de neoplasias, muito comuns nessa faixa etária, bem como para detectar dislipidemia, perda óssea acelerada e diabete.

O caso em discussão é rico em informações, pois a paciente procurou atendimento por sintomas que motivaram a investigação, possibilitando o diagnóstico de síndrome do climatério na pós-menopausa. Por meio da propedêutica mínima indicada, detectou-se dislipidemia leve, controlada apenas com cuidados gerais, que devem ser sempre a primeira opção. Medicamentos específicos devem ser indicados apenas quando não houver resultado satisfatório.

Outro diagnóstico relevante foi a osteopenia e a osteoporose, mostradas pela densitometria óssea. É importante ressaltar que os fatores de risco para perda óssea devem ser valorizados e considerados juntamente com os achados da densitometria. A partir da somatória dos riscos clínicos e junto aos resultados da densitometria óssea, tem-se introduzido o índice FRAX para determinar o risco de fraturas.

Essa paciente está sendo tratada com carbonato de cálcio, pois não ingeria adequadamente leite e derivados, e tem como tratamento principal o hormonal, pois, não havendo contraindicações, este é efetivo para os sintomas decorrentes do hipoesrogenismo e para reduzir a perda óssea, principalmente em mulheres em fase precoce de menopausa. Em mulheres com menopausa há mais de 5 anos ou que não apresentem sintomas relevantes, pode-se optar pelo tratamento com bisfosfonatos com diferentes produ-



tos, com evidente preferência pelos esquemas semanais ou mensais. É importante salientar, ainda, que o profissional precisa estar sempre atento aos riscos e benefícios de ambos os tratamentos.

Finalmente, é recomendável que o ginecologista, em casos de osteoporose grave ou refratários ao tratamento, encaminhe a paciente ao reumatologista, o qual certamente terá melhores chances de controle.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arie WMY, Fonseca AM, Bagnoli VR, Arie MH. Produção perimenopáusica de estrogênios. In: Pinotti JÁ, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
2. Bagnoli VR, Ramos LO, Fonseca AM, Rosas FC. Dislipidemias. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JÁ (eds.). Terapêutica não hormonal do climatério. São Paulo: Roca, 2005.
3. Hayashida SAY, Halbe HW, Vieira C, Lopes CMC. Atividade física. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JÁ (eds.). Terapêutica não hormonal do climatério. São Paulo: Roca, 2005.
4. Junqueira PA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Osteoporose. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JÁ (eds.). Terapêutica não hormonal no climatério. São Paulo: Roca, 2005.
5. Margarido PFR, Bagnoli VR. Etiopatogenia do climatério. In: Pinotti JÁ, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
6. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with emphasis on endometrial cancer detection. J Obstet Gynaecol 2004; 24:736-41.
7. Nahas-Neto J, Poiati J, Nahas EAP, Butros D. Avaliação do risco de fratura osteoporótica em mulheres na pós-menopausa. Jornal da SOBRAC 2008; 3:5-8.
8. Pasqualotto EB, Fonseca AM. Osteoporose. In: Pinotti JÁ, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.). Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
9. Piato S. Distúrbios da pós-menopausa. In: Piato S. Ginecologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2008.
10. Safonov AV, Urmancheeva AF. Ultrasound and hysteroscopic assessment as component of diagnosis of genital tumors in women with menopausal bleeding. Vopr Onkol 2006; 51 (4):480-4.
11. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population based analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1016-24.

## Questões

### 1. As alterações menstruais na mulher climatérica:

- a. São frequentes, geralmente causadas por esteroidogênese alterada, determinada pela falência progressiva da população folicular.
- b. São manifestações raras e causadas por elevação dos androgênios.
- c. São sempre causadas por fatores orgânicos.
- d. São manifestações clínicas geralmente causadas por alterações emocionais.
- e. São incomuns devido ao aumento do hormônio antimülleriano.

### 2. O diagnóstico do climatério e da menopausa é feito:

- a. Por meio de avaliação clínica e ultrassonografia pélvica por via abdominal.
- b. Somente pela história e pelo exame ginecológico sem anormalidades; exames complementares são dispensáveis.
- c. Por meio da história, dos exames físico e ginecológico sem alterações, da mamografia e da ultrassonografia abdominal pélvica e transvaginal e, em casos indicados, da histeroscopia.
- d. Por meio de avaliação clínica e dosagem de FSH/LH/estradiol.
- e. Por biópsia do endométrio.

### 3. O melhor tratamento dos sintomas climatéricos decorrentes do hipoestrogenismo e para controle da osteopenia e osteoporose é realizado com:

- a. Estrogênio e progestagênio cíclico ou combinado contínuo para mulheres já hysterectomizadas.
- b. Estrogênio e progestagênio cíclico ou combinado contínuo para mulheres com útero.
- c. Estrogênio isolado em mulheres já hysterectomizadas.
- d. As opções *b* e *c* estão corretas.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.





Josefina Odete Polak Massabki

Efrain Poveda Terceros

Angela Maggio da Fonseca

Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

T.S.S., 52 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural de Minas Gerais, residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Ciclos menstruais irregulares há 2 anos, fogachos e ganho de peso progressivo.

**História pregressa da moléstia atual** Ciclos menstruais irregulares há 2 anos (última menstruação há 1 ano), com calores intensos (vários episódios de fogachos ao dia e principalmente à noite, causando insônia), desânimo e ganho progressivo de peso há 1 ano (cerca de 6 a 8 kg/ano).

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Cirurgias prévias: duas cesarianas, varizes (há 5 anos), colecistectomia (há 3 anos) e litotripsia (há 1 ano).

**Antecedentes familiares** Pai e mãe com hipertensão arterial, único irmão (de 58 anos de idade) com diabetes tipo II, tio materno (1º grau) com óbito por câncer de intestino, avó materna com óbito por infarto agudo do miocárdio e diabetes tipo II, avô materno com óbito por câncer de pulmão.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade, ciclos irregulares há 2 anos.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 17 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações com duas cesarianas. Último filho há 18 anos (peso dos filhos no nascimento: 3,4 e 3,5 kg, respectivamente).

**Métodos anticoncepcionais** Usou anticoncepcional (Microvlar®) durante 5 anos no início do casamento. Após e até o momento, usa apenas preservativo.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- Peso: 82 kg.
- Altura: 1,65 m.
- IMC: 30,1 kg/m².
- PA: 120 × 80 mmHg.
- CA: 89 cm.
- CQ: 114 cm.
- Relação CA/CQ: 0,78.

**Ginecológico**

- Mamas: Pele normal, ausência de retrações, abaulamentos e nodulações visíveis ou palpáveis, expressão negativa.
- Abdome: NDN.
- Especular: Colo sem lesões, epitelizado, pálido, conteúdo vaginal fisiológico, com leve atrofia vaginal.
- Toque: Colo normal anteriorizado, útero em AVF, normal, móvel, com anexos palpáveis e de volume reduzido.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais**

Os resultados dos exames laboratoriais encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina (g/dL)	13,9	12 a 16 (mulheres)
Hematócrito (%)	40	36 a 46 (mulheres)
Glicemia de jejum (mg/dL)	89	70 a 100
Hb glicada (%)	5,8	Até 6

(continua)



Tabela 1 Exames laboratoriais realizados (cont.)

Exame	Resultado	Valores de referência
T4 livre (ng/dL)	0,8	0,7 a 1,8
TSH (uUI/mL)	1,1	0 a 4,5
TGO (UI)	18	Até 30
TGP (UI)	25	Até 37
Gama GT (UI)	22	8 a 35
Fosfatase alcalina (UI)	40	Até 50
Colesterol total (mg/dL)	257	< 200
HDLc (mg/dL)	42	> 50
LDLc (mg/dL)	167	< 130
VLDLc (mg/dL)	29,2	< 40
Triglicérides (mg/dL)	148	< 150
CPK (mU/l)	196	< 200
FSH (mUI/mL)	86	Menopausa = 25 a 135
LH (mUI/mL)	74	Menopausa = 7,7 a 58
E2 (pg/mL)	10,7	< 5 a 54
Progesterona (ng/mL)	0,3	0,1 a 0,6
Insulina (uUI/MI)	5,8	2,3 a 26,4

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Climatério.
- Obesidade.

Diagnóstico etiológico

- Transição para a menopausa.
- Dislipidemia familiar.
- Erro dietético com ingesta inadequada de gorduras e/ou carboidratos.

A redução dos níveis de estrogênio pode ser considerada o fator responsável pelo aumento da frequência de coronariopatias em mulheres na menopausa, em razão da redução da proteção estrogênica sobre a parede arterial. Além disso, alterações metabólicas e dislipidemias são bastante comuns nessa fase da vida.

Quando os níveis sanguíneos das lipoproteínas estão acima dos valores de referência, a dislipidemia é denominada hiperlipidemia primária; porém, se essas alterações forem por ação medicamentosa (diuréticos = ↑ triglicérides e ↓ HDL-colesterol; betabloquea-

-dores = ↑ triglicérides e ↓ HDLc; corticosteroides = ↑ colesterol total e triglicérides; anabolizantes = ↑ colesterol total e ↓ HDLc; anticoncepcionais orais = ↑ triglicérides) ou doença de base (hipotireoidismo = ↑ colesterol total e pode elevar triglicérides; diabetes melito = ↑ triglicérides e pode elevar colesterol total; nefropatia crônica = ↑ triglicérides e ↑ colesterol total; obesidade = ↑ triglicérides e ↓ HDLc; alcoolismo = ↑ triglicérides), são denominadas dislipidemias secundárias.

Afastada a causa de dislipidemia secundária, realiza-se a avaliação laboratorial, que pode incluir hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista com aumento do colesterol total e triglicérides ou valores reduzidos isoladamente de HDLc. Na maioria dos casos, as dislipidemias primárias são poligênicas, ou seja, por influência de múltiplos fatores genéticos e ambientais. Contudo, uma pequena proporção de casos é de forma hereditária, havendo níveis muito elevados em relação às referências (colesterol total > 300 mg/dL; triglicérides > 500 mg/dL; LDLc > 200 mg/dL).

Alguns fatores estão relacionados à dislipidemia familiar primária, como múltiplos episódios de eventos coronarianos em pessoas jovens da mesma família, pancreatites recorrentes, xantomas (lesões em placas de gordura na pele, tendões ou pálpebras) ou arco córneo branco lipídico.

Estabelecido o diagnóstico da dislipidemia, vários fatores devem ser considerados para uma melhor resposta terapêutica. A dislipidemia poligênica é mais responsiva ao tratamento, principalmente com orientação dietética, mudança de hábitos de vida e atividades físicas; contudo, as monogênicas (principalmente a familiar) são mais resistentes ao tratamento, exigindo, algumas vezes, tratamentos, como anastomose íleo parcial ou transplante hepático, em casos extremos.

A maioria das dislipidemias isoladas primárias é lipídio ou carboidrato-induzida, justificando orientação dietética específica. Todavia, nos idosos acima de 75 anos de idade, bem como em gestantes, deve-se pesar o risco/benefício dos hipolipemiantes e, na menopausa, devem-se observar o tipo de reposição hormonal, bem como a via e a dosagem a serem administradas (a via transdérmica é ideal para pacientes com dislipidemia, por não ter a primeira passagem hepática).

## TRATAMENTO

### Orientação dietética

Restrição de alimentos ricos em colesterol. O valor máximo ideal ingerido ao dia é de 300 mg, observando-se, assim, a concentração de colesterol contida nos alimentos. Por exemplo:

- 1 gema de ovo = 250 mg de colesterol.
- 100 g de miúdos de frango = 400 mg de colesterol.
- 100 g de camarão = 175 mg de colesterol.
- 100 g de salmão = 87 mg de colesterol.
- 100 g de carne vermelha = 350 mg de colesterol.



- 100 g de peito de frango com pele = 300 mg de colesterol.
- 100 g de peito de frango sem pele = 80 mg de colesterol.
- 100 mL de leite integral = 13 mg de colesterol.
- 100 g de queijo parmesão = 110 mg de colesterol.
- 50 g de manteiga = 220 mg de colesterol.

Deve-se, ainda, observar que, em bolos, cremes e sorvetes, o ovo é “invisível” e verificar a proporção de gordura saturada (S, formada por ácidos graxos sem dupla ligação entre os carbonos da molécula, p.ex., ácido palmítico), gorduras monoinsaturadas (M, ácidos graxos com apenas uma dupla ligação entre os carbonos, p.ex., ácido oleico), gorduras poli-insaturadas (P, duas ou mais duplas ligações entre os carbonos, p.ex., ácido linoleico) nos alimentos.

Os ácidos graxos saturados elevam em até 3 vezes o colesterol alimentar, enquanto os poli e monoinsaturados reduzem os níveis sanguíneos de colesterol. Assim, a dieta equilibrada deve ter a relação poli-insaturada igual ou maior que a unidade em relação ao saturado ( $P/S \geq 1$ ).

As fibras podem ser solúveis, que reduzem o LDLc (p.ex., maçã e frutas cítricas), ou insolúveis, que não agem no colesterol, mas causam sensação de saciedade alimentar (celulose e lignina). Devem-se abolir os ácidos graxos saturados, como manteiga, leite integral, queijos gordurosos, carne vermelha, embutidos (p.ex., presunto, salame, linguiça, etc.), e ingerir peixes, verduras, legumes, frutas (exceto coco, cacau, manga e abacate que, em excesso, aumentam o colesterol). Para cozinhar, deve-se usar óleo rico em ácido linoleico (girassol, milho, canola).

É importante ingerir muitas fibras e preferir margarina e halvarinas a manteiga.

### **Atividades físicas**

Fazer exercícios aeróbicos, caminhadas, natação, andar de bicicleta e jogar tênis por 20 a 30 min, 3 vezes/semana, com orientação e controle médico e de especialistas da área.

### **Controle da distribuição da adiposidade**

O índice abdome/quadril (IAQ) é a relação entre a circunferência abdominal (nível de umbigo) e a do quadril (nível do grande trocanter femoral). Nesse índice, se o IAQ for maior do que 0,8 para mulheres e maior do que 1 para homens, tem-se obesidade central associada a maior risco cardiovascular. Deve-se observar, também, que, nas mulheres com IMC maior do que 30, pode ocorrer intolerância à glicose, aumento de triglicérides, redução do HDLc e hipertensão arterial em médio e longo prazos.

Tratar a obesidade com dietas e prática de atividades físicas previne as alterações cardiovasculares e ateroscleróticas.



### Tratamento medicamentoso

#### *Vastatinas (sinvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina)*

Inibem a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril redutase (HMG-CoA redutase), indispensável na síntese do colesterol celular. As vastatinas são bem toleradas, levando à redução média de 50% do LDLc, com dose de 10 mg/dia, em aproximadamente 90 dias de uso. Os efeitos adversos, como mialgia, insuficiência renal, aumento do CPK, elevação de TGO, TGP e Gama-GT, indicam que a droga deve ser interrompida. Assim, antes do seu uso, devem-se verificar os parâmetros enzimáticos citados.

#### *Fibratos*

Diminuem a mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo, condicionando menor síntese hepática das VLDL. Reduzem o LDLc e os triglicérides e aumentam o HDLc nas doses usuais de 200 a 400 mg/dia, com dose máxima de 800 mg/dia.

Na hipercolesterolemia familiar, além da orientação dietética, geralmente há a necessidade da associação de 2 a 3 drogas para redução da colesterolemia, algumas vezes da aférese de lipoproteínas (troca do plasma hipercolesterolestêmico por soluções com albumina humana ou plasma normocolesterolêmico por filtros especiais), da anastomose íleo-ileal ou do transplante hepático, em casos mais graves (colesterol total > 900 mg/dL permanente, angina constante, infarto, AVC).

Devem-se evitar as interações medicamentosas das vastatinas com fibratos, antidepressivos, imunossupressores, ácido nicotínico (miosite, rabdomiólise), eritromicina e cimetidina (redução da ação das vastatinas) e associar vastatinas com anticoagulantes orais (eleva o tempo de protrombina), fibratos com anticoagulantes orais (aumento do sangramento) ou fibratos com fenitoínas (exacerba o efeito das fenitoínas).

### CONDUTA

Durante 3 meses, a paciente recebeu:

- Orientação dietética em relação aos tipos de alimentos permitidos e proibidos (anteriormente relacionados), bem como o intervalo adequado entre as refeições.
- Dieta de calorias orientada pelo setor de nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o controle do peso.
- Orientação para realizar caminhadas por 20 a 30 min/dia, 3 vezes/semana, com avaliação física prévia e sem contraindicação para tal atividade.
- Sinvastatina na dose de 10 mg/dia, à noite, por 90 dias, com exames laboratoriais ao final desse período.

A paciente retornou após 110 dias de tratamento, com melhor aspecto físico e redução do peso (peso inicial = 82 kg, com 110 dias = 76 kg; IMC anterior de 30,1 e atual de 27,9) e IAQ final =  $85/112 = 0,75$ . Relatou ter seguido a dieta orientada e realizado caminhadas de 30 min/dia, 3 vezes/semana.

O uso da sinvastatina na dose de 10 mg/dia não apresentou qualquer efeito colateral à paciente, apenas constipação. A paciente também apresentou melhora dos níveis de colesterol (total = 176 mg/dL; HDLc = 52 mg/L; LDLc = 128 mg/dL; triglicérides = 112 mg/dL; VLDLc = 22 mg/dL; glicemia de jejum = 82 mg/dL, insulina = 5,2 uUI/mL) e os outros parâmetros não sofreram alterações significativas em relação aos basais.

## COMENTÁRIOS

A orientação dietética, bem como a atividade física, como caminhadas ou exercícios físicos aeróbicos, geralmente representa boa alternativa para redução de níveis do IMC, sendo este calculado pela fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$

Em que:

20 a 25: Normal.

25 a 30: Sobrepeso.

> 30: Obesidade.

> 40: Obesidade mórbida.

O IAQ é calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IAQ} = \text{CA (cm)} / \text{CQ (cm)}$$

Nesse índice, o normal é até 0,8. Trata-se de um procedimento fácil e seus índices acima do normal refletem risco cardiovascular; porém, com redução do peso, pode-se diminuir o IAQ, resultando em menor morbidade cardiovascular.

Os níveis de colesterol normais, bem como suas frações e os níveis de triglicérides, são fundamentais para evitar eventos vasculares. Portanto, devem ser observados os padrões de normalidade para colesterol total:

- Desejável: Abaixo de 200.
- Limítrofe: 200 a 239.
- Elevado: > 240.

É importante manter os níveis de colesterol dentro da normalidade. Pode-se calcular o risco cardiovascular pelas fórmulas do Índice de Castelli I (ICI-I), sendo colesterol total/HDLc ideal até 4,4, e pelo Índice de Castelli II (ICI-II), sendo LDLc/HDLc ideal até 2,9.

Na primeira consulta, o ICI-I era de 6,4 e o ICI-II de 3,9. Com o tratamento, foram, respectivamente, 3,3 e 2,4, reduzindo o risco cardiovascular.



Os critérios para diagnóstico da síndrome metabólica, segundo a International Diabetes Federation, são:

- Obesidade central (CA  $\geq$  80 cm) associada a dois ou mais dos seguintes:
  - Triglicérides:  $> 150$  mg/dL;
  - HDLc:  $< 50$  mg/dL;
  - PA:  $130 \times 85$  mmHg ou tratamento específico;
  - Glicemia de jejum: 100 mg/dL ou diabetes tipo II.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Assmann G. Dislipidemias. Arqui Bras Cardiol 1996; 67:109-28.
2. Bertolamiv MC. Doença aterosclerótica. Rev Bras Med 1994; 46:13-19.
3. Forti N. Como diagnosticar e tratar a hipercolesterolemia. Rev Bras Med 1990; 46:39-45.
4. Giannini SD. Aterosclerose/dislipidemia. In: Giannini SD (ed.). Clínica e terapêutica. São Paulo: BG Cultural, 1998.
5. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in men. J Lipide Res 1985; 26:194-202.
6. Paola AMV. Dislipidemias. In: Prado FC, Ramos J, Do Valle JR (eds.). Atualização terapêutica. 23.ed. São Paulo: Durval Rosa Borges, 2007.
7. Santos JE. Metabolismo lipídico. Rev Bras Med 1989; 46:39-43.
8. Wilson PW, Mayers RM, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Scmaefer EJ et al. Alelos de apolipoproteína E e dislipidemias. O estudo da prole de Framingham. JAMA 1994; 272(21):1666-71.



## Questões

- 1. Qual é o diagnóstico provável do caso em questão?**
  - a. Dislipidemia familiar.
  - b. Dislipidemia por sedentarismo e dieta inadequada.
  - c. Síndrome metabólica.
  - d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.
  
- 2. A conduta mais adequada para mulheres na menopausa deve ser:**
  - a. Dieta balanceada.
  - b. Atividades físicas.
  - c. Tratamento medicamentoso dos sintomas da menopausa.
  - d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.
  
- 3. Qual dos parâmetros antropométricos pode ser empregado para avaliar a obesidade?**
  - a. Altura.
  - b. Circunferência abdominal.
  - c. Circunferência torácica.
  - d. Circunferência da coxa.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



Ricardo Muniz Ribeiro  
Luciana Pistelli Gomes Freitas  
Persio Yvon Adri Cezarino

### IDENTIFICAÇÃO

A.B.C., 60 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Perda urinária há 3 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente relata perda de urina associada a forte desejo miccional e aumento da frequência miccional diária. Relata acordar à noite (2 a 3 vezes) com intenso desejo de urinar e, às vezes, perde urina antes de chegar ao banheiro. Nega perda urinária associada a esforços físicos, bola na vagina, hesitação, esvaziamento vesical incompleto e dor à repleção vesical.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, bem como cirurgias prévias e tabagismo.

**Antecedentes familiares** Mãe falecida por neoplasia de colo uterino aos 63 anos de idade e pai por infarto agudo do miocárdio aos 70 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade, menacme habitual, menopausa aos 51 anos de idade. Nega sintomas climatéricos e uso de tratamento hormonal.



**Antecedentes ginecológicos** Nega afecções ginecológicas prévias.

**Antecedentes sexuais** Sexualmente ativa. Nega dispareunia. Relata secreta vaginal e perda urinária associada ao coito. Fez uso de anticoncepcional oral por 8 anos na menacme.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos normais. Peso do maior recém-nascido igual a 3.800 g. Amamentou cada filho por 6 a 8 meses.

**EXAME FÍSICO**

**Geral**

- Bom estado geral.
- Peso: 98 kg.
- Altura: 1,70 m.
- IMC: 29,5 kg/m².
- PA: 110 × 60 mmHg.
- CA: 100 cm.
- CQ: 110 cm.
- Relação CA/CQ: 0,9.

**Ginecológico**

- Mamas: Pendentes, sem retrações ou abaulamentos, ausência de cicatrizes e parênquima normal à palpação.
- Abdome: NDN.
- OGE: Pilificação normal para sexo e idade, ausência de prolapsos e perda urinária à manobra de Valsalva.
- Especular: Colo uterino epitelizado, puntiforme, mucosa vaginal hipotrófica, colhido colpocitologia oncótica.
- Toque: Vagina ampla para dois dedos, colo uterino de consistência fibroelástica, fundo uterino e anexos não palpáveis.

**Laboratoriais**

Os resultados dos exames laboratoriais estão na Tabela 1.

**Tabela 1** Resultados dos exames laboratoriais

Exame	Resultado
Hb (g/dL)	13,2
Ht (%)	35%
Plaquetas (un/mL)	189.000
Glicemia (mg/dL)	83
Colesterol total	174

(continua)

**Tabela 1** Resultados dos exames laboratoriais (cont.)

Exame	Resultado
HDL	56
LDL	118
Triglicérides	144
Urina tipo 1	Normal
Urocultura	Negativa

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Mamografia bilateral**

- BI-RADS® II.
- Calcificações benignas esparsas.
- Linfonodos axilares de aspecto habitual.

**Ultrassonografia transvaginal**

- Útero com volume igual a 48 cm³.
- Eco endometrial: 3 mm.
- Anexos não visualizados.

**Avaliação oftalmológica**

- Fundo de olho: Normal.
- Pressão intraocular:
  - olho direito: 10 mmHg;
  - olho esquerdo: 12 mmHg.

A avaliação oftalmológica deve ser realizada nas pacientes em planejamento de tratamento com anticolinérgico, a fim de excluir glaucoma de ângulo fechado.

**Eletrocardiograma**

- Ritmo sinusal.
- FC: 76 bpm.
- Complexo QRS: Normal.
- Intervalo QT: Normal.
- ECG: Normal.

A avaliação eletrocardiográfica deve ser realizada antes do início da terapêutica com anticolinérgicos, com o intuito de afastar arritmias que contraindiquem o uso da medicação.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Síndrome da bexiga hiperativa (BH).

### Diagnóstico etiológico

- Idiopático.
- Neurogênico.

Crítérios diagnósticos de BH (International Continence Society):

- Urgência miccional.
- Frequência miccional aumentada.
- Noctúria.
- Urgeincontinência.

O quadro clínico da síndrome da BH é caracterizado por sintomas, como urgência miccional, aumento da frequência, noctúria, urgeincontinência e perda de urina durante o ato sexual. A urgência miccional pode ser espontânea ou desencadeada por esforço físico, tosse, barulho de água corrente, entre outros. O sintoma de frequência ocorre em 85% das pacientes, o de urgência em 54% e a incontinência em 36%.

## TRATAMENTO

O tratamento foi feito com cloridrato de tolterodina LA na dose de 4 mg, 1 comprimido à noite. Os efeitos colaterais foram boca seca, obstipação e arritmia cardíaca (raramente).

A resposta clínica esperada foi diminuição da frequência diurna e da noctúria e dos episódios de urgência e urgeincontinência.

O tratamento também pode ser realizado com estriol (creme vaginal), aplicando-se uma medida, à noite, por 30 dias e, a seguir, 2 vezes/semana. Os efeitos colaterais podem ser prurido vaginal, sensibilidade mamária e sangramento genital. A resposta clínica esperada é melhora da atrofia genital e ação sinérgica com o anticolinérgico.

No retorno, após 30 dias, a paciente relatou significativa diminuição do número de episódios de perda urinária e resolução da noctúria. Relatou discreta sensação de boca seca, porém tolerável, sendo orientada a não ingerir muito líquido.

**Conduta** Retorno em 3 meses.

## COMENTÁRIOS

A síndrome da BH é caracterizada por sintomas de frequência e urgência miccional, com ou sem urgeincontinência, entendendo-se por urgência o desejo forte e súbito de urinar e, por frequência, um número aumentado de micções ao longo do dia (mais de 8).



Trata-se de uma condição frequente, sendo a segunda maior causa de incontinência urinária na mulher. Sua prevalência varia conforme a população estudada e é maior em idosas. Sua ocorrência na pré-menopausa está entre 5 a 10% e aumenta para 40% na pós-menopausa. Entre as pacientes que procuraram o Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas, no ano de 2004, com queixa de incontinência, a prevalência de BH variou de 9 a 55%. Pacientes com doenças neurológicas apresentam maior risco de incontinência por hiperatividade do detrusor e a prevalência dessa patologia nessa população chega a 90%.

A etiologia da BH parece ser multifatorial e envolve principalmente mecanismos como hipersensibilidade à acetilcolina, aumento de fibras sensitivas na submucosa, diminuição do controle inibitório do sistema nervoso central e ativação de reflexos medulares latentes em pacientes neuropatas. Sabe-se que a menopausa e o envelhecimento contribuem para o surgimento da BH, mas seus mecanismos fisiopatológicos ainda não foram esclarecidos.

A hiperatividade do detrusor pode ser secundária a algumas patologias, como infecção urinária, prolapso genital, presença de corpo estranho na bexiga, litíase e tumores vesicais. Assim, essas alterações fazem parte do diagnóstico diferencial da hiperatividade do detrusor.

O diagnóstico de BH é clínico, baseado na anamnese e no exame físico. A paciente deve ser interrogada sobre a presença de disúria, hematúria, antecedente de litíase, uso de medicações com efeito sobre o trato urinário e realização de cirurgias prévias para IUE. É preciso atentar, também, para alterações de fala e marcha que sugiram doença neurológica de base, bem como questionar sobre antecedentes de AVC, doença de Parkinson, traumas e cirurgias na coluna.

O exame físico deve ser realizado para afastar diagnósticos diferenciais, como tumores pélvicos, bexigoma e incontinência por transbordamento, atrofia urogenital intensa, vulvovaginites e prolapsos genitais. Realiza-se exame neurológico sucinto, incluindo observação da marcha, da sensibilidade perineal e do reflexo clitoridiano-anal. A normalidade desses testes praticamente exclui doença neurológica medular como causa de alterações urinárias.

Todas as pacientes com quadro clínico de BH devem, obrigatoriamente, realizar urina 1 e urocultura. O estudo urodinâmico é reservado apenas para pacientes com queixas complexas não exclusivas de BH, pacientes com falha do teste terapêutico para BH, quando houver volume residual elevado, cirurgia prévia para IUE, pacientes com quadro clínico sugestivo de doença neurológica ou cistite intersticial. A ausência de contrações involuntárias do detrusor durante o exame não exclui o diagnóstico de BH em pacientes com urgência, visto que 50% das pacientes apresentam teste urodinâmico normal.

As terapêuticas vigentes para BH apresentam eficácia limitada e consistem em tratamento medicamentoso, fisioterápico e, recentemente, acupuntura. O tratamento medicamentoso envolve o uso de drogas que promovem relaxamento do músculo detrusor,

como os anticolinérgicos, que melhoram os sintomas e a qualidade de vida das pacientes. No entanto, cursam com efeitos colaterais que comprometem a adesão ao tratamento, como boca seca, obstipação e diminuição da cognição em idosos.

Os mais utilizados são a oxibutinina, a tolterodina e a darifenacina. O uso de anticolinérgicos é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e algumas arritmias. A terapêutica medicamentosa inclui ainda o uso coadjuvante de hormonoterapia tópica e o tratamento fisioterápico com eletroestimulação apresenta bons resultados com raríssimos eventos adversos e contraindicações, sendo uma ótima opção para pacientes idosas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub Committee of International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-78.
2. Bellote GMH, Agostinho AD. Prevalência de incontinência urinária, sintomas do trato urinário inferior e qualidade de vida em mulheres na comunidade. [Dissertação de Mestrado.]. São Paulo: Universidade Estadual de São Paulo, 2005.
3. Rovner ES, Gomes CM, Trigo-rocha FE, Arap S, Wein AJ. Avaliação e tratamento da bexiga hiperativa. *Rev Hosp Clín Fac Med SPaulo* 2002; 57(1):39-48.

## Questões

**1. O diagnóstico da incontinência urinária é:**

- a. Urodinâmico.
- b. Clínico.
- c. Laboratorial (uroanálise).
- d. Clínico e laboratorial.
- e. Clínico e urodinâmico.

**2. A bexiga hiperativa manifesta-se clinicamente por:**

- a. Dor ao enchimento vesical.
- b. Perda urinária ao tossir.
- c. Urgência e noctúria.
- d. Hematúria.
- e. Disúria.

**3. O principal fator de risco para bexiga hiperativa e incontinência urinária de esforço são, respectivamente:**

- a. Idade e parto vaginal.
- b. Idade e número de gestações prévias.
- c. Menopausa e tabagismo.
- d. Paridade e idade.
- e. Menopausa e parto vaginal.





Persio Yvon Adri Cezarino

Claudia Labes Moreira

Wilson Maça Yuki Arie

Angela Maggio da Fonseca

Vicente Renato Bagnoli

### IDENTIFICAÇÃO

S.L.S., 60 anos de idade, branca, solteira, católica, procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Persistência dos fluxos menstruais.

**História pregressa da moléstia atual** Refere ciclos regulares e veio para consulta rotineira que realiza há mais de 10 anos no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Utiliza progestagênios (acetato de noretisterona, 10 mg/dia, a partir do 15º dia da menstruação) há 7 anos, nega tabagismo e/ou etilismo e apresenta índice menopausal de Kupperman (IMK) de 18, com cefaleia, tontura e nervosismo.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** É hipertensa. Faz uso de diuréticos (tiazídicos, 25 mg/dia), hipotensores (amilorida, 2,5 mg/dia ) e progestagênios (acetato de noretisterona) na segunda fase do ciclo menstrual.

**Antecedentes familiares** Refere antecedentes familiares de diabetes melito tipo II. Sua mãe engravidou aos 57 anos de idade e a menstruação cessou aos 62 anos de idade.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade, ciclos regulares com duração de 4 dias e intervalo de 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Sem vida sexual ativa.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 130 × 80 mmHg.
- IMC: 20 kg/m².
- CA: 88 cm.

Ginecológico

- Mamas: Sem anormalidades.
- Abdome: Sem anormalidades.
- Especular: Colo do útero epitelizado, sem secreções.
- Toque: Útero e anexos normais.

Laboratoriais (Tabela 1)

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Exame	Resultado
Glicemia (mg/dL)	82	TSH (mcU/mL)	1,85
Colesterol total (mg/dL)	203	Insulina (mcU/mL)	5,1
HDL-c (mg/dL)	43	Estradiol (pg/mL)	43
LDL-c (mg/dL)	122	Sódio (mEq/L)	145
Lipase (U/L)	46	Potássio (mEq/L)	4,1
Triglicérides (mg/dL)	189	Ureia (mg/dL)	23
FSH (IU/L)	11,4	TGO (U/L)	17
LH (IU/L)	18,9	TGP (U/L)	18
PRL (ng/mL)	9,8	BT (mg/dL)	0,48
Creatinina (mg/dL)	0,72	GT (U/L)	16
Colpocitologia oncológica	Normal		

EXAMES COMPLEMENTARES

De imagem

- Mamografia: BI-RADS® I.



- Ultrassonografia transvaginal (USGTV):
  - Útero:  $92 \times 69 \times 69$  cm, volume de  $229 \text{ cm}^3$ ;
  - OD:  $22 \times 26 \times 15$  cm, volume de  $4,4 \text{ cm}^3$ ;
  - OE:  $34 \times 35 \times 23$  cm, volume de  $14,3 \text{ cm}^3$ , com cisto folicular de 16 mm.
- Densitometria: Osteopenia moderada no colo do útero ( $T = -1,80$ ).

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Menopausa tardia.

## DISCUSSÃO GERAL

O climatério (do grego *klimacton*, crise, período de crise ou mudança), segundo a Organização Mundial da Saúde, é o período da vida compreendido entre os 40 e 65 anos de idade. Nesse período, ocorre a menopausa, cujo conceito é a ausência de menstruação por 12 meses consecutivos (Tabela 2).

O climatério é causado por deficiência de hormônios esteroides sexuais, resultante da insuficiência ovariana secundária ao consumo de folículos primordiais que constituem o patrimônio genético de cada mulher. É caracterizado pelo envelhecimento tecidual, com baixa irrigação (aterosclerose), redução do córtex e predomínio do estroma ovariano. O número máximo de ovogônias no ovário é alcançado no nascimento, com cerca de 2 milhões, e, na puberdade, o número médio de células germinativas ovarianas está ao redor de 300 a 400 mil, sendo gastas durante os próximos 35 a 40 anos de vida.

As concentrações de inibina também diminuem progressivamente, ocorrendo aumento de FSH na circulação e relativa preservação da secreção de estrona e estriol, em razão do aumento na atividade da aromatase, levando a irregularidades menstruais frequentes nessa fase. Os ovários deixam de secretar estradiol, predominam os andrógenos por meio da estimulação contínua de hormônio luteinizante (LH) e há níveis aumentados de FSH e mínimos de inibina circulante. Estudos clínicos de mulheres na perimenopausa mostram que aproximadamente 90% apresentam irregularidade menstrual e somente 10 a 12% apresentam amenorreia permanente com sintomatologia variável representada por alterações morfológicas (atrofia mamária e urogenital), funcionais (distúrbios menstruais e sintomas vasomotores), hormonais (queda dos níveis estrogênicos, desaparecimento da progesterona e elevação dos níveis de gonadotrofinas) e nos tecidos-alvo (perda da rugosidade e adelgaçamento da mucosa vaginal).

Diversos trabalhos mencionam fatores que podem influenciar na idade do aparecimento da menopausa, podendo antecipá-la em até 3 anos, como história familiar de menopausa precoce, diabetes melito tipo 1, consumo de galactose, presença de uma forma variante da galactose-1-fosfato-uridyl-transferase, ciclos menstruais curtos durante a adolescência e fatores ambientais (tabagismo, baixo nível educacional, baixo nível socioeconômico e ausência de atividade profissional). Já os fatores que retardam o aparecimento da menopausa estão bastante relacionados, incluindo anticoncepcionais orais, ciclos mais longos, paridade, etnia oriental e obesidade ( $\text{IMC} > 30$ ).

Tabela 2 Estágios da fase reprodutiva e duração

	U.M.							
Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	Idade reprodutiva			Transição menopausal		Pós-menopausa		
	Início	Pico	Final	Início	Final*	Início*	Final	
Duração				Perimenopausa				
	Variável			Variável		1a	4 anos	Em diante
	Variável a regular	Regular		Intervalo variável (> 7 dias)	Ciclos alternados (2 ou mais) e amenorreia (> 60 dias)	Amenorreia	Amenorreia permanente	
Exame laboratorial	FSH normal	FSH ↑		FSH ↑		FSH ↑		

\* Estágios geralmente caracterizados por sintomas vasomotores.

↑ = elevado.

Fonte: Soules Executive Summary of Straw. Fertil Steril, 2001.

No HC, vários estudos mostraram média etária da menopausa entre 45 e 48 anos de idade. Pinto Neto, em 2003, realizou estudo com inquérito domiciliar em 456 mulheres de Campinas, obtendo como média etária 51,2 anos de idade.

CONSEQUÊNCIAS DO HIPOESTROGENISMO

A diminuição estrogênica na mulher após a menopausa provoca, a curto prazo, uma série de sintomas neurovegetativos ou vasomotores (fogachos, sudorese, palpitações, parestesias, cefaleia, insônia, vertigem, vagina seca) e neuropsíquicos (labilidade emocional, nervosismo, irritabilidade, depressão, diminuição da libido, falta de concentração, perda de confiança, dificuldade de tomar decisões).

Os sintomas que aparecem a médio prazo geralmente ocorrem após os 3 a 5 primeiros anos da menopausa e caracterizam-se por alterações atróficas irreversíveis no sistema geniturinário inferior e extragenital, como atrofia urogenital (15 a 40% das mulheres, relacionadas a prurido, à secura, corrimento, sangramento vaginal e à dispareunia), incontinência urinária e sintomas urinários (disúria, polaciúria, urgência miccional sem sinais de infecção). Outros sintomas, como perda da elasticidade da epiderme, acne, seborreia, aumento da pilificação, desfeminização e virilização, também podem ocorrer nesse período.

As alterações metabólicas como consequência do hipoestrogenismo surgem entre 8 a 10 anos pós-menopausa, como osteoporose, doença cardiovascular, dislipidemias e diabetes melito tipo 2.



A menopausa tardia tem efeitos protetores nas patologias citadas, mas aumenta o risco de neoplasias de ovário, endométrio e mama.

## CONCLUSÃO

Envelhecer com qualidade de vida é o objetivo de todos, o que se vê com o avanço da medicina diagnóstica, da tecnologia digital e da terapêutica gênica. Entretanto, na prevenção, é comum deparar-se com múltiplos fatores genéticos, ambientais, nutricionais e sociais, de modo que a Medicina se volta a ações primárias de saúde. Deve-se ter a consciência de que o médico deve corrigir vícios e promover saúde nesse momento da vida da mulher a fim de colher resultados na senilidade.

Desde a juventude, hábitos como não ser tabagista, manter controle de peso corporal, realizar atividade física regular, manter dieta alimentar equilibrada e diminuir o estresse nos grandes centros são objetivos que todo médico deve estimular para um envelhecer saudável.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Augold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuel S, Greendale GA, Harlow SD et al. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. *Am J Epidemiol* 2001; 153(9):865-74
2. Chiu YW, Moore RW, Hsu CE, Huang CT, Liu HW, Chuang HY. Factors influencing Women's quality of life in the later half of life. *Climateric* 2008; 11(3):201-11.
3. Fonseca AM. Climatério: aspectos epidemiológicos e clínicos. *Rev Bras Clin Terap* 1985; (14):389-91.
4. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:865-74.
5. Hale GE, Burger HG. Hormonal change and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(1):7-23.
6. Henderson KD, Bernstein L, Henserson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168(9):1091.
7. Kaczmarek M. The timing of menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 2007; 57(2):139-53.
8. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005; 16(4):556-62.
9. Pedro AO, Neto AMP, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultado de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(1):17-25.



## Questões

### **1. Quais fatores determinam a idade da menopausa?**

- a. Menarca precoce.
- b. Menarca precoce, tabagismo e etilismo.
- c. Fatores genéticos.
- d. Fatores étnicos, genéticos, tabagismo, etilismo, hipertensão arterial, diabetes melito tipo II e obesidade.
- e. Menarca tardia.

### **2. Quais são os riscos da menopausa precoce?**

- a. Dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial, diabetes melito tipo II, osteoporose.
- b. Ondas de calor.
- c. Dispareunia de penetração.
- d. Cistites de repetição.
- e. Câncer de mama.

### **3. Quais são as orientações gerais para o envelhecimento feminino saudável?**

- a. Terapia hormonal exclusiva.
- b. Comer alimentos ricos em soja.
- c. Mudança comportamental (incentivar atividade física regular, ingerir leite, frutas, verduras e carnes brancas; evitar consumo de alimentos gordurosos, fumo e álcool).
- d. Comer alimentos ricos em antioxidantes (peixes).
- e. Mamografias anuais.

# Tratamento Hormonal em Mulheres com Carcinoma de Endométrio

C A S O 54

Miguel Bartolomé Vera (*in memoriam*)

José Carlos Sadalla

## IDENTIFICAÇÃO

M.B.V., 52 anos de idade, caucasiana, casada, advogada, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento vaginal há 5 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Sangramento vaginal em pequena quantidade, intermitente e indolor há 5 meses. A menopausa ocorreu aos 48 anos de idade e a paciente não utiliza nenhuma forma de terapia hormonal. Nega emagrecimento e alteração gastrointestinal ou urinária.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Usava fórmula para emagrecer, mas não sabe o nome da medicação e não tem a receita médica.

**Antecedentes familiares** Mãe e irmã hipertensas, avó paterna teve diabetes tipo II, prima de primeiro grau com câncer de mama unilateral diagnosticado na pós-menopausa.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade e menopausa aos 48 anos de idade. Na menacme, tinha ciclos irregulares, alternando períodos de menorragia, com períodos de amenorreia.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- Peso: 75,8 kg.
- Altura: 1,56 m.
- IMC: 31,1 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 140 × 80 mmHg.
- Cardiorrespiratório: Sem alterações.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima normal, expressão negativa, axilas e fossas supra e infraclavicular sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Globoso, flácido, ruídos hidroaéreos (RHA) presentes, sem massas palpáveis.
- OGE: Pilificação e trofismo adequados para a idade.
- Especular: Vagina e colo sem lesões aparentes.
- Toque: Colo anteriorizado.
- Útero e anexos de difícil avaliação pelo panículo adiposo.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Metrorragia.
- Sangramento vaginal pós-menopausa.
- Obesidade.

### Diagnóstico etiológico

- Carcinoma de endométrio.
- Carcinoma de colo uterino.
- Atrofia vaginal.
- Hiperplasia endometrial.
- Pólipo endometrial.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

- USTV: Útero com volume de 40 cm<sup>3</sup>, apresentado eco endometrial de 11 mm e formação polipoide de 12 mm próxima ao fundo uterino. Ovários não visualizados (interposição gasosa).



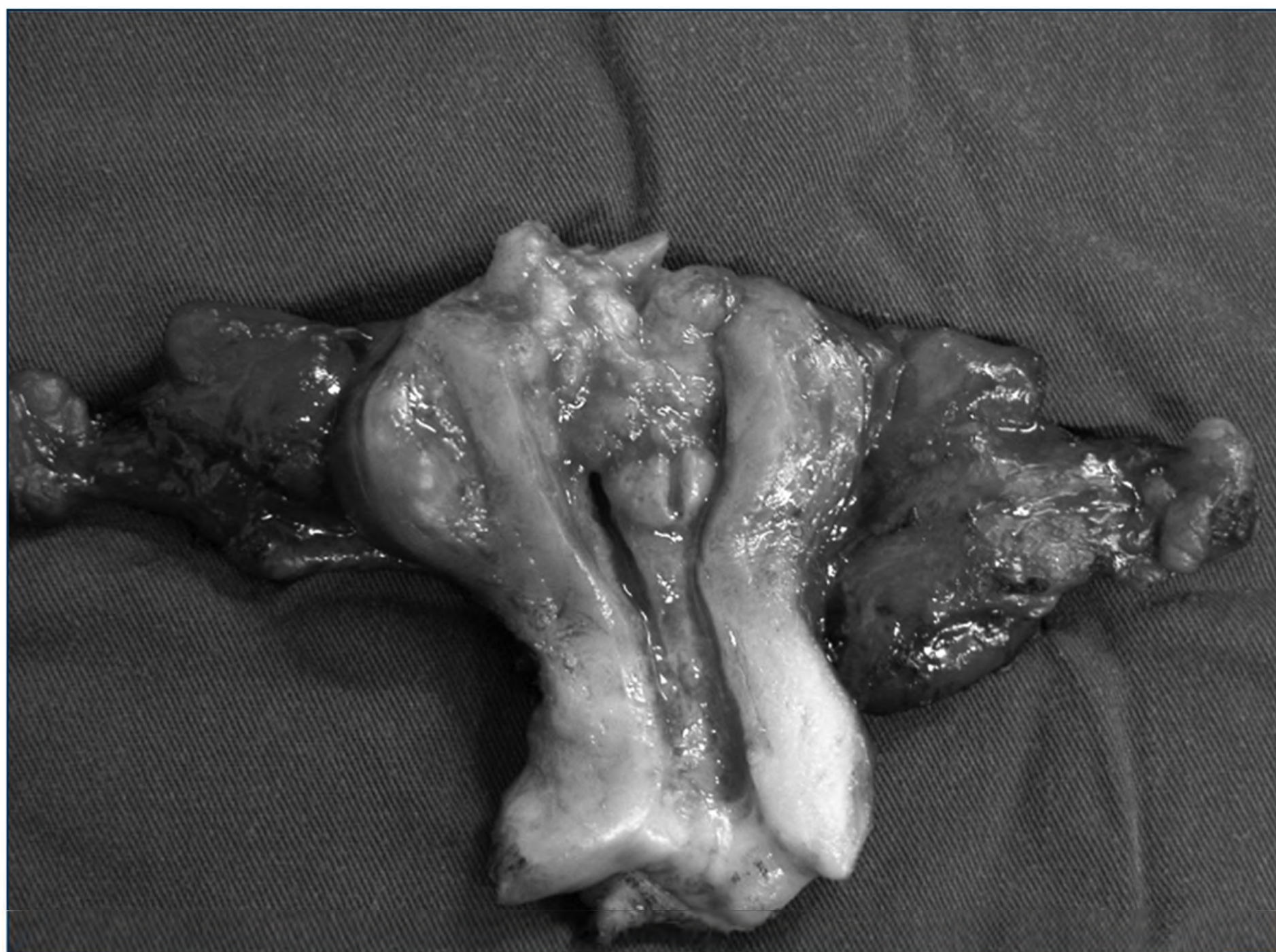
- Conclusão: Espessamento endometrial e provável pólipó uterino.
- Colpocitologia oncológica: Alterações inflamatórias/reativas. Negativa para neoplasia.
- Mamografia: Alterações benignas, BI-RADS® II.
- Histeroscopia diagnóstica: Espessamento endometrial difuso e pólipó uterino em parede fúndica. Biópsia foi realizada.
- Anatomopatológico de biópsia de endométrio: Adenocarcinoma endometrióide grau 1 (bem diferenciado).

## TRATAMENTO

Paciente submetida à laparotomia para tratamento de carcinoma de endométrio. No intraoperatório, procedeu-se à coleta de citologia peritoneal e realizou-se histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral com exame intraoperatório de congelação para avaliar a extensão tumoral uterina (Figura 1). Pelo fato de a invasão tumoral ser menor que 50% no miométrio, optou-se pela não realização de linfadenectomia, conforme protocolo da instituição.

### Anatomopatológico final

Adenocarcinoma endometrióide grau 1 de endométrio, acometendo até 1/3 interno do miométrio, invasão vascular ou linfática ausentes, ausência de acometimento do colo uterino, tubas e ovários sem alterações, lesões associadas (pólipó uterino e leiomiomas), citologia peritoneal negativa para células neoplásicas. Estadiamento: 1B.



**Figura 1** Produto de histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral por adenocarcinoma endometrióide grau 1 de endométrio. ©



## EVOLUÇÃO

A paciente evoluiu bem, mas começou a apresentar fogachos, ondas de calor e secura vaginal logo no primeiro mês pós-operatório, tendo sido receitada cinarizina na ocasião. Foi realizada propedêutica para doenças tireoideanas, que se revelou negativa (TSH e T4 livres normais).

No retorno, após 3 meses, a paciente relatava não ter melhorado do quadro, introduzindo-se veralipride. Manteve-se sintomática e, após 6 meses, foram introduzidos estrogênios tópicos vaginais (promestriene), após a discussão de benefícios e malefícios dessa terapia hormonal.

Em nova consulta, 1 ano após a cirurgia, a paciente descreveu melhora do quadro vaginal, mas ainda se queixava de fogachos, ondas de calor e insônia. Como não havia sinais de recidiva/metástase e a paciente estava desejosa de terapêutica hormonal sistêmica, introduziu-se terapia hormonal oral com estrogênios equinos conjugados na dose de 0,3 mg/dia. Houve nova orientação em relação aos efeitos colaterais e ao risco teórico de neoplasia e/ou recidiva tumoral. A paciente evoluiu bem, sem queixas desde então.

Na última consulta, mantinha-se sem sinais de carcinoma de endométrio e solicitou parada de uso da terapia hormonal por receio de câncer, e a mesma foi suspensa.

## COMENTÁRIOS

### **Carcinoma de endométrio e terapia hormonal**

É o carcinoma pélvico mais frequente nos países desenvolvidos e o segundo mais frequente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ser serviço de referência em câncer, ocupa a 3ª posição na pelve, sendo suplantado pelo carcinoma de ovário. Sua maior incidência é na pós-menopausa.

A maioria dos casos é estágio I (restrito ao corpo uterino), ou seja, inicial. Dois são histológicos mais frequentes, em ordem decrescente: endometrióide e seroso.

O endometrióide é o tipo histológico mais frequente, sendo relacionado ao hiperestrogenismo (endógeno ou exógeno) e às lesões precursoras (hiperplasias).

A terapia hormonal exclusiva com estrogênio em pacientes com útero aumenta o risco dessa neoplasia, assim como o uso de tamoxifeno. Entretanto, o uso de contraceptivos hormonais prévios por 5 anos ou mais constitui fator de proteção para esse tipo de câncer.

Não há benefício no uso de progestagênios (como acetato de megestrol) na adjuvância de pacientes com carcinoma endometrial inicial. Assim como não há aumento na incidência de neoplasia endometrial em pacientes usuárias de inibidores da aromatase.

Não há contraindicação da terapia hormonal em pacientes tratadas por carcinoma de endométrio que estejam sem sinais de doença. Sugerem-se, entretanto, esclarecimento em relação ao maior risco de neoplasia mamária nessa população e preenchimento de consentimento informado.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2): 805-8.
2. Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004; 48(4):333-46.
3. Biglia N, Mariani L, Marengo D, Robba C, Peano E, Kubatzki F et al. Hormonal replacement therapy after gynaecological cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2006; 46(4):191-6.
4. Garrett A, Quinn MA. Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(2):407-21.
5. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *International Menopause Society Expert Workshop. Climacteric* 2001; 4(3):181-93.
6. Lacey Jr JV, Leitzmann ME, Chang SC, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer* 2007; 109(7):1303-11.
7. McDonnell BA, Twiggs LB. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: new perspectives after the heart and estrogen progestin replacement study and the women's health initiative. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10(2):92-101.
8. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J, Kavanagh JJ. Hormone replacement therapy after treatment of endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65(1):35-8.



## Questões

**1. Paciente de 50 anos de idade apresentando ciclos espaniomenorreicos e queixas de ondas de calor e secura vaginal. Apresenta histórico familiar de câncer de mama (mãe e tia de primeiro grau, ambos unilaterais e na pós-menopausa). Em relação à terapia hormonal:**

- a. Está formalmente contraindicada.
- b. Deve constar apenas de estrogênio por causa do risco de carcinoma mamário.
- c. Deve constar apenas de progestagênio por causa do risco de carcinoma de endométrio.
- d. O melhor esquema é o combinado estroprogestativo contínuo.
- e. Pode ser utilizada.

**2. Paciente de 48 anos de idade, operada há 2 anos de carcinoma de endométrio em estágio precoce, sem sinais de recidiva. Queixa-se bastante de sintomas climatéricos. Em relação à terapia hormonal:**

- a. Está formalmente contraindicada.
- b. Deve constar apenas de progestagênio por causa do risco de recidiva do carcinoma endometrial.
- c. O progestagênio em altas doses (como o megestrol) deve ser incentivado na adjuvância.
- d. Ocorre grande aumento (maior do que na população geral) de carcinoma de mama com terapia hormonal nessas pacientes.
- e. Necessita de consentimento informado.

**3. Qual das seguintes opções não aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma de endométrio?**

- a. Terapia hormonal à base de estrogênios orais para pacientes com útero.
- b. Terapia hormonal com tamoxifeno.
- c. Terapia hormonal à base de estrogênios transdérmicos para pacientes com útero.
- d. Terapia hormonal com anastrozol.
- e. Todas aumentam o risco de desenvolvimento de câncer endometrial.

Eliana Guimarães Labes  
Josefina Odete Polak Massabki  
Vicente Renato Bagnoli  
Angela Maggio da Fonseca

### IDENTIFICAÇÃO

M.C.S.F., 57 anos de idade, negra, casada, doméstica, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Fogachos e sudorese intensos desde os 48 anos de idade.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que, desde que as menstruações pararam, vem apresentando fogachos e sudorese mais intensos durante o dia, necessitando estar sempre com uma toalha para enxugar o suor do rosto. Já fez tratamento fitoterápico e, como não obteve resultados, procurou o setor de climatério do Hospital das Clínicas há 3 anos, no qual foi receitada cinarizina, 25 mg, 2 vezes/dia, com melhora acentuada dos sintomas.

**Medicamentos** Anlodipina (2,5 mg/dia), enalapril (20 mg/dia), hidroclorotiazida (25 mg, 2 vezes/dia), espironolactona (25 mg/dia), fluoxetina (20 mg/dia) e cinarizina (25 mg, 2 vezes/dia).

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial grave, obesidade mórbida, apneia do sono. Nega cirurgias prévias. Tabagista de 2 a 3 maços/dia desde os 15 anos de idade até 10 anos atrás, quando parou de fumar. Desde então, engordou 56 kg.

**Antecedentes familiares** Pai falecido aos 76 anos de idade de acidente vascular cerebral (AVC). Mãe falecida aos 50 anos de idade de infarto agudo do miocárdio (IAM). Dois irmãos falecidos de AVC e outro irmão de complicações de transplante renal, todos hipertensos e diabéticos. Tem dois irmãos vivos hipertensos e obesos.

**Antecedentes ginecológicos** Telarca e pubarca aos 12 anos de idade e menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais dismenorreicos até a primeira gestação, aos 33 anos de idade. Última menstruação há 9 anos.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 18 anos de idade. Atualmente, tem vida sexual ativa sem queixas.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações, dois partos e um aborto. Todos partos vaginais.

**Métodos anticoncepcionais** Fez uso de anticoncepcional hormonal oral irregularmente, “tabelinha” e preservativo masculino.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 126 kg.
- Altura: 1,57 m.
- IMC: 51,1 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 220 × 100 mmHg.
- CA: 133 cm.
- CQ: 150 cm.
- Relação CA/CQ: 0,88.

### Ginecológico

- Mamas: Volumosas, simétricas, sem retrações ou nodulações à inspeção estática e dinâmica, com predomínio de tecido adiposo e ausência de nódulos à palpação, expressão negativa e linfonodos axilares não palpáveis.
- Abdome: Em avental, de difícil palpação, RHA+, simétrico à inspeção estática e dinâmica, indolor à palpação superficial e profunda, sem massas perceptíveis.
- Toque: Vagina pérvia para 2 dedos, paredes com elasticidade e rugosidade preservadas, colo fibroelástico, homogêneo, anteriorizado, sem dor à mobilização, e palpação do corpo uterino dificultada.
- Especular: Colo epitelizado, orifício em fenda, conteúdo vaginal escasso.



EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

- Perfil metabólico e hormonal (Tabela 1).
- Citologia oncótica: Normal.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Ureia (mg/dL)	36	10 a 50
Creatinina (mg/dL)	0,56	0,6 a 1,1
Acido úrico (mg/dL)	5,9	2 a 6,4
Colesterol total (mg/dL)	169	< 200
HDL-c (mg/dL)	58	> 50
LDL-c (mg/dL)	97	< 130
Triglicérides (mg/dL)	69	< 150
Glicemia (mg/dL)	96	< 100
Insulina (uUI/mL)	14	< 25
SHBG (nmol/L)	68	22 a 130
Estradiol (pg/mL)	18	< 25
LH (UI/mL)	35	15 a 64
FSH (UI/mL)	72	31 a 134
Prolactina (ng/mL)	10,2	2 a 15
TSH (uU/mL)	2,14	0,4 a 4,5
T4L (ng/dL)	0,7	0,7 a 1,5

De imagem

- Mamografia: BI-RADS® II, densidade fibroglandular esparsa, calcificações benignas bilaterais.
- Não se observaram nódulos ou calcificações malignas.
- USTV: Normal, com as seguintes medidas:
  - Útero: 7,0 × 4,3 × 3,1, com volume de 48,5 cm³;
  - OD: 2,2 × 0,9 × 1,8, com volume de 1,8 cm³;
  - OE: 2,5 × 1,1 × 1,9, com volume de 2,8 cm³;
- Eco endometrial: 2 mm.
- Densitometria óssea: Não foi possível realizá-la em razão do peso da paciente ser superior ao limite máximo permitido pelo aparelho.

Índice menopausal de Kupperman

Vasomotores	8
Parestesia	2
Insônia	6
Nervosismo	4
Melancolia	2
Vertigem	0
Fraqueza	0
Artra/mialgia	2
Cefaleia	1
Palpitação	0
Formigamento	1
Total	26

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Climatério.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Obesidade mórbida.
- Apneia obstrutiva do sono.

TRATAMENTO

O tratamento foi realizado com cinarizina, 25 mg, 2 vezes/dia e a resposta clínica foi de melhora dos sintomas.

A paciente recebeu orientações dietéticas e psicológicas e indicada a realizar atividade física, além de ter sido encaminhada para o Instituto do Sono.

COMENTÁRIOS

Avaliando os resultados obtidos, concluiu-se que, apesar da obesidade mórbida e da história familiar, a paciente apresenta perfil lipídico normal e não se enquadra no diagnóstico de síndrome metabólica.

Seguindo a orientação da American Diabetes Association (ADA), que recentemente adotou um novo valor de normalidade para a glicemia de jejum, o valor limite de 100 mg/dL foi adotado para diagnóstico. Mais recentemente, a International Diabetes Federation (IDF) propôs que, para o diagnóstico da síndrome metabólica, a obesidade abdominal estivesse obrigatoriamente presente e que os valores considerados anormais para a circunferência da cintura variassem de acordo com a população considerada.



Segundo a IDF, para a população brasileira, deveriam ser considerados anormais os valores próximos de 94 cm para os homens e próximos de 80 cm para as mulheres. Além desse critério, deveriam existir pelo menos mais duas condições daquelas também consideradas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP)/Adult Treatment Program Panel III (ATPIII), mesmo que sob tratamento e com parâmetros inferiores aos determinados pelo NCEP/ATPIII.

A ocorrência da síndrome metabólica implica aumento do risco cardiovascular e coronariano de aproximadamente 3,5 vezes. Assim, as novas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia preconizam que, na decisão da conduta terapêutica, faça-se estratificação de risco coronariano utilizando os critérios de Framingham e eleve-se o paciente a uma categoria de risco superior, se a síndrome metabólica estiver presente.

A instabilidade vasomotora, que se manifesta sob a forma de ondas de calor, é um dos sintomas mais incômodos que as mulheres enfrentam no período de transição menopausal. Ocorre em 65 a 76% das mulheres durante a menopausa natural ou cirúrgica, sendo mais intensos após a ooforectomia. Esses sintomas podem interferir no trabalho, nas atividades diárias e na qualidade do sono, resultando em fadiga, diminuição da concentração e depressão.

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morte feminina. Manifesta-se com características diferentes na mulher e, nos últimos anos, vêm sendo delineados os parâmetros que definem essas diferenças. A doença cardíaca coronariana (DCC) é responsável pela maioria das mortes por doença cardiovascular nas mulheres e, por esse motivo, é o alvo primário das estratégias preventivas. Como muitas vezes o ginecologista é o único médico que as mulheres consultam, cabe a ele um papel fundamental na prevenção primária e secundária da doença cardíaca nas mulheres.

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares e renais. A prevalência de hipertensão aumenta com a idade em ambos os sexos; porém, nas mulheres, a prevalência de hipertensão aumenta após a menopausa em todos os grupos étnicos e atinge um nível que equivale ou supera o dos homens na 6ª e na 7ª década de vida. Em mulheres na pós-menopausa, o risco de apresentar um evento coronariano (24 a 32%) é muito maior do que o risco de câncer de mama (7 a 12,5%).

Embora o diabetes melito seja o fator de risco mais potente para IAM, a hipertensão é muito mais prevalente em mulheres na pós-menopausa e está associada a um substancial risco de AVC, insuficiência cardíaca e eventos coronarianos.

A menopausa está associada a um aumento do risco de obesidade, com tendência à distribuição excessiva de gordura abdominal (androide) favorecida pela queda de estrogênio e progesterona. Estima-se que as mulheres de meia-idade ganhem aproximadamente 0,55 kg/ano. É provável que a etiologia da obesidade na perimenopausa seja multifatorial e ainda não está claro se o ganho excessivo de peso e as alterações na distribuição



da gordura resultam de alterações do climatério ou se estão relacionadas ao processo de envelhecimento e/ou às alterações de fatores ligados ao estilo de vida.

Existem várias evidências de que a obesidade é a maior causa de HAS. Além de a maior parte dos hipertensos apresentarem aumento de peso, vários estudos clínicos mostram que a perda de peso é uma medida altamente eficaz para o controle da HAS.

Estudos populacionais demonstram que a obesidade é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de DM2, além de poder aumentar o risco de insuficiência cardíaca conjuntiva (ICC) pela promoção de HAS, DM2 e doença arterial coronariana. Para cada incremento no IMC, estima-se o aumento no risco de ICC de 5% para homens e de 7% para as mulheres. Vários estudos apontam, ainda, para a associação entre IMC e adiposidade central com a maior incidência de AVC e DAC, decorrentes do estado pró-trombótico presente.

A obesidade também está associada a problemas respiratórios, como síndrome da hipoventilação e apneia obstrutiva do sono (SAOS). Os frequentes microdespertares noturnos e a ativação repetida do sistema nervoso simpático promovem hipertensão de difícil controle e potenciais arritmias noturnas. O aumento da circunferência do pescoço acima de 43 cm é preditor de SAOS.

A obesidade abdominal está estreitamente associada a um aumento da resistência à insulina, à hiperinsulinemia compensatória e a um aumento do risco de diabetes tipo 2. A pós-menopausa está associada a um aumento de 60% no risco de síndrome metabólica, mesmo após o ajuste de variáveis de confusão, como idade, IMC, renda familiar e nível de atividade física. As mulheres na pós-menopausa apresentam níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides e lipoproteína A e níveis mais baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) que as mulheres na pré-menopausa.

Em recente estudo de Mesch et al., a síndrome metabólica e a resistência à insulina aumentaram significativamente entre os períodos pré e pós-menopausa (20% de alteração;  $p < 0,001$ ). Embora a idade tenha sido um importante fator de confusão no estudo, a obesidade abdominal foi a característica clínica mais frequente em associação ao desenvolvimento de resistência à insulina. Portanto, pode ser que o aumento do peso corporal e da idade tenha a mesma influência no desenvolvimento da síndrome metabólica que a menopausa em si.

Considerando que a obesidade abdominal é o principal fator determinante da síndrome metabólica, a redução do peso é essencial para a diminuição do risco cardiovascular e a prevenção do diabetes melito tipo 2. As ferramentas terapêuticas para controle de peso incluem intervenção na dieta, atividade física regular, mudança de hábitos, farmacoterapia e cirurgia bariátrica. Além disso, é fundamental a escolha de anti-hipertensivos que não prejudiquem a ação da insulina.

Para mudança de hábitos, a terapia comportamental pode auxiliar o clínico na tarefa de ajudar os pacientes a desenvolver metas realistas, estabelecer um plano adequado para atingir metas pequenas e complementares em termos de dieta e atividade física,



realizar o automonitoramento (fazendo registros diários dos alimentos ingeridos e das atividades físicas praticadas) e solucionar problemas que dificultam a perda de peso, oferecendo mais apoio e incentivo.

Quanto ao aspecto psicológico, a obesidade é uma doença que cursa com um aumento do número de doenças e transtornos de ordem psicológica e que, algumas vezes, necessitam da abordagem de um psiquiatra. Redução da autoestima, isolamento social, sentimentos de menos valia, estigmatização do indivíduo obeso e preconceitos generalizados podem ser suficientes para levá-lo à depressão.

A principal indicação para o uso de terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa continua sendo o alívio dos sintomas da menopausa, incluindo os sintomas vasomotores e urogenitais, a disfunção psicológica e a osteoporose, mas não como agente de primeira linha para uso a longo prazo. A menopausa prematura ou precoce é também uma indicação baseada em recomendações da Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa e da Sociedade Norte-americana de Menopausa para terapia hormonal, apresentando uma eficácia de mais de 95% na melhora dos sintomas vasomotores. Contudo, existem condições nas quais a mesma está contraindicada ou tem indicação discutível, como em hepatopatias em atividade, porfiria, tromboembolismo, anemia falciforme, hipertensão arterial grave, doenças renais e cardíacas, doença vascular cerebral e neoplasias.

Para determinar os possíveis resultados da terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa, o WHI inscreveu mulheres de 50 a 79 anos de idade em dois estudos sobre o uso de hormônios na pós-menopausa. Esses estudos foram ensaios de prevenção de doença multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo. O braço de estrogênio mais progestagênio do estudo WHI avaliou os riscos e benefícios de uma formulação hormonal combinada (estrogênio equino conjugado, 0,625 mg/dia e medroxiprogesterona, 2,5 mg/dia *versus* placebo) em 16.608 mulheres na pós-menopausa com útero intacto. Esse estudo foi interrompido após um acompanhamento médio de 5,2 anos, porque o índice global de riscos excedeu os benefícios.

O braço de estrogênio somente do estudo WHI avaliou os efeitos do estrogênio (estrogênio equino conjugado, 0,625 mg/dia *versus* placebo) em importantes índices de incidência de doenças de 10.739 mulheres na pós-menopausa com histerectomia prévia. Esse estudo também foi interrompido, após um período médio de acompanhamento de 6,8 anos, em virtude do pequeno, mas significativo, aumento do risco de AVC e sem redução do risco de doença cardiocoronariana, parâmetro primário do estudo.

As principais preocupações sobre o uso da terapia hormonal com estrogênios e progestagênios são os riscos de AVC, doença tromboembólica venosa e câncer de mama e do endométrio. Com base nos dados do estudo WHI, há um pequeno aumento dos riscos de AVC, transtornos tromboembólicos venosos e câncer de mama na terapia combinada de estrogênio e progestagênio em comparação ao uso de somente estrogênio. Assim, o tratamento alternativo com drogas ativas, dietas orientadas e exercícios físicos é indicado às pacientes que não desejam tomar hormônios, mas que necessitam ou querem tratar



seus sintomas (intolerância ao tratamento hormonal, obesidade); pacientes que, mesmo sem sintomas, apresentam risco para osteoporose, doenças cardiovasculares e outras; e pacientes que não podem utilizar hormônios.

## **DROGAS ATUANTES NAS MANIFESTAÇÕES VASOMOTORAS E PSÍQUICAS**

### **Ciclofenil**

Substâncias não esteróidicas, mas com ação estrogênica fraca, competem no hipotálamo com os estrogênios endógenos e agem nos centros termorreguladores, melhorando os sintomas vasomotores. A dose usual é de 200 mg, 2 vezes/dia, em ciclos de 20 dias.

A ação estrogênio-símile, apesar de não modificar os níveis de gonadotrofinas, tem revelado resultados satisfatórios principalmente no controle de ondas de calor, sudorese, parestesias, vertigens, palpitação e depressão. Na revisão da literatura, observa-se que os trabalhos avaliaram a utilização concomitante de ciclofenil com diazepínico e alguns autores atribuem, ao menos em parte, a melhora das manifestações aos efeitos centrais dessa droga, principalmente na estabilização emocional.

O ciclofenil não apresenta contraindicações e, como efeito colateral, há relatos de intolerância gástrica, que desaparece com o evoluir do tratamento.

### **Cinarizina**

Considerada substância anti-histamínica do grupo das piperazinas, tem a propriedade de bloquear a vasodilatação e o edema na microcirculação dos capilares com menos de 80 mcm de diâmetro e, nos vasos mais calibrosos, promove dilatação vascular por ação direta na musculatura lisa. Essa substância possui ação antiespasmogênica vascular e controla distúrbios circulatórios, como circulação e circulação periférica, e distúrbios do equilíbrio.

De acordo com Godfraind et al., as ações farmacológicas da cinarizina decorrem da sua atividade bloqueadora de cálcio, inibindo sua entrada no interior das células da musculatura lisa e, assim, a ação de substâncias vasoconstritoras.

A cinarizina pode ser utilizada isoladamente, melhorando sensivelmente os fenômenos neurovegetativos. Alguns estudos empregam a droga em associação à hormonoterapia em mulheres com vertigem rotatória e hipertensão arterial, com resultados muito bons.

A dose mais comumente empregada é de 25 mg, 2 vezes/dia, com resultados satisfatórios. O efeito colateral mais comum é a sonolência, que desaparece com a continuidade do tratamento. Em mulheres mais idosas e em tratamento prolongado, podem ocorrer sintomas extrapiramidais que obrigam a suspensão da droga.

### **Clonidina**

Trata-se de substância agonista alfa-adrenérgica empregada em tratamento de hipertensão arterial que, como efeito secundário, tem melhorado sintomas do climatério, como os fo-



gachos e a enxaqueca. Atuando no receptor agonista alfa-2-noradrenérgico, inibe a função do sistema nervoso simpático por meio da interação com receptores alfa-adrenérgicos, explicando a ação hipotensora na enxaqueca e em outras manifestações vasomotoras.

Há vários esquemas terapêuticos, com doses maiores ou menores da droga. Em estudo no HC, concluiu-se que 0,2 mg/dia é a dose adequada, melhorando os níveis pressóricos sem interferir no perfil bioquímico e hormonal das mulheres avaliadas.

Os efeitos colaterais eventuais observados são depressão, sedação, secura na boca e lipotimias, manifestações acentuadas pela ingestão simultânea de drogas psicoativas e bebidas alcoólicas. Considera-se contraindicado o seu uso em indivíduos hipersensíveis à clonidina ou com doença do nó sinusal.

A indicação mais importante da clonidina é para mulheres com hipertensão arterial e sintomas climatéricos, permitindo, assim, a correção de ambos.

### **Propranolol**

Substância betabloqueadora que atua por meio de bloqueio não seletivo de receptores específicos e com discreta ação estabilizadora de membranas. Seu uso é fundamentalmente cardiovascular, mas tem mostrado boa atuação no controle de manifestações vasomotoras. Pode acarretar broncoespasmos, dispneia e cardiodepressão.

Seu emprego é limitado em pacientes que necessitam de betabloqueadores e apresentam sintomas vasomotores. Nesses casos, as pacientes tratadas com essas drogas necessitam de monitoração rigorosa.

### **DROGAS PSICOATIVAS**

As mulheres climatéricas frequentemente apresentam labilidade e problemas emocionais, os quais, muitas vezes, se tornam a manifestação mais importante. Nessa condição, o emprego de drogas psicoativas e a colaboração de profissional especializado são fundamentais.

As drogas mais comumente empregadas são tranquilizantes, ansiolíticos e sedativos, indicados quando houver predominância de fenômenos excitatórios.

### **Antidepressivos**

Os mecanismos fisiológicos propostos para explicar as ondas de calor incluem alterações nas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, além de interação potencial com o centro termorregulador hipotalâmico. Por esse motivo, medicamentos que agem na recaptação da serotonina (ISRSs) e noradrenalina (ISRNs) tornaram-se objeto de investigação.

Os ISRSs, como a paroxetina e a fluoxetina, também foram estudados e mostraram efeitos benéficos na redução das ondas de calor quando comparados ao placebo. Mais recentemente, têm sido estudados os ISRNs que agem tanto na serotonina como na noradrenalina, sendo a venlafaxina a droga mais investigada dessa classe.

Trata-se de um derivado feniletilamina bicíclico com estrutura e perfil químico que a distingue dos ISRSs e que é responsável por sua atividade farmacológica relacionada ao bloqueio da recaptação da serotonina e norepinefrina. A venlafaxina e seu metabólito não têm afinidade substancial por receptores muscarínicos, colinérgicos, histamínicos H1 e alfa-adrenérgicos e, conseqüentemente, menor quantidade de efeitos colaterais autonômicos.

### **Fitoestrogênios**

Um número significativo de mulheres tem utilizado os fitoestrogênios, em especial a isoflavona, como alternativa terapêutica para o alívio dos sintomas climatéricos.

As isoflavonas são compostos não esteroides estruturalmente similares ao estrogênio natural por apresentarem um anel fenólico com um radical hidroxila no carbono 3, estrutura que lhe confere a capacidade de ligação seletiva, de alta afinidade aos receptores estrogênicos. São habitualmente encontradas na soja e em vários outros tipos de frutas, vegetais, grãos e legumes.

Os ensaios clínicos controlados que avaliam o efeito da isoflavona nos sintomas vasomotores são contraditórios. Ainda não existem evidências científicas sobre a eficácia dessa opção terapêutica.

### **ATIVIDADE FÍSICA**

A atividade física aeróbica pode melhorar os sintomas climatéricos.

Os benefícios do exercício físico para a saúde já são reconhecidos. A atividade física na mulher pós-menopausa pode reduzir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, prevenir osteoporose e risco de fraturas, diminuir o IMC e a circunferência abdominal e reduzir a pressão arterial e o risco de câncer de mama.

Quanto aos sintomas climatéricos, ainda há muitas controvérsias; porém, de acordo com uma recente pesquisa multidisciplinar realizada na Universidade de São Paulo, constatou-se que a prática regular de exercícios físicos melhora os fogachos e outros sintomas da mulher menopausada, avaliados pelo índice menopausal de Kupperman, com melhora da qualidade de vida dessas mulheres.

Apesar de esses mecanismos, pelos quais ocorre a melhora dos sintomas, ainda serem desconhecidos, há forte evidência de que as betaendorfinas hipotalâmicas estão, de alguma forma, relacionadas aos sintomas vasomotores. Já é bem documentado que as mulheres menopausadas têm diminuição das betaendorfinas séricas e da atividade opioide central. Portanto, o exercício físico pode ser considerado uma alternativa à terapia hormonal.

A terapêutica hormonal é amplamente utilizada nos dias atuais, mas existem condições nas quais ela está contraindicada ou tem indicação discutível, como é o caso, entre outros, da hipertensão arterial grave.



A associação entre o uso de hormônios exógenos e hipertensão arterial é relatada há muito tempo. Existiam razões para isso quando se constatou que o uso indiscriminado de anticoncepcionais de alta dosagem elevavam a PA (predominantemente sistólica) e provocavam sérias complicações cardiovasculares. As mulheres com mais de 35 anos de idade e fumantes eram as mais expostas a esses riscos. Apesar da redução gradual e progressiva da dose de estrogênios e progestagênios sintéticos nessas preparações, mantendo seu efeito contraceptivo, as doses utilizadas para esse fim são ainda muito superiores às necessárias para a reposição hormonal fisiológica na menopausa. Além disso, algumas mulheres na pós-menopausa, reconhecidamente saudáveis, desenvolvem hipertensão arterial ao iniciar terapia hormonal, voltando ao padrão anterior de PA após a interrupção da medicação.

Existem evidências de que compostos estrogênicos naturais ou sintéticos orais têm um efeito estimulador no sistema renina-angiotensina aldosterona. Quando administrados por via oral, os estrogênios são rapidamente absorvidos, passando em grande quantidade pelo fígado, o que causa forte impacto sobre a função de enzimas hepáticas (primeira passagem hepática). Assim, estimulam a produção de HDL-colesterol (efeito favorável) e ativam a produção de fatores da cascata de coagulação e de angiotensinogênio (efeitos colaterais desfavoráveis). A administração parenteral evita a primeira passagem hepática e, portanto, o impacto sobre o fígado é mais ameno. É evidente que esses efeitos são dose e tempo-dependentes.

O efeito básico seria o aumento da produção do substrato da renina pelo fígado, que é, então, convertido em angiotensina I nos rins e, depois, em angiotensina II, nos pulmões. A angiotensina II, ligando-se aos receptores na superfície das células endoteliais, inicia o processo de vasoconstrição, aumentando a PA e a produção de aldosterona pela suprarrenal.

Atualmente, porém, se considera que a hipertensão desenvolvida por algumas usuárias de terapia hormonal deve-se ao efeito do progestagênio utilizado em associação ao estrogênio ou a uma resposta idiossincrática de indivíduos geneticamente propensos. Por outro lado, recentes estudos sugerem que os estrogênios podem ter efeito direto na função contrátil vascular, contribuindo para a vasodilatação com consequente diminuição da PA. Já foi demonstrada a presença de receptores estrogênicos específicos em células endoteliais e da musculatura lisa de vasos humanos e a regulação da proliferação das células musculares pode ser inibida diretamente pelo estrogênio.

Os estrogênios, ligando-se aos receptores endoteliais, aumentam a produção de prostaciclina, substância sabidamente vasodilatadora, além de aumentar a concentração local de óxido nítrico, outro potente vasodilatador.

Outro mecanismo também associado à vasodilatação, com consequente diminuição da PA nas usuárias de estrogênios, é a evidência de que a administração endovenosa de 17-betaestradiol altera o influxo de cálcio nas células da musculatura lisa vascular, diminuindo a vasoconstrição. Além disso, conforme demonstrado por Reis et al., o eti-



nilestradiol tem propriedades vasoativas *in vivo* que causam a diminuição da resistência basal coronariana ao fluxo sanguíneo e atenuam a resposta de vasoconstrição da artéria coronária aterosclerótica quando submetida à ação da acetilcolina. Entretanto, os estudos não concordam no que diz respeito ao efeito da terapia hormonal sobre a PA. Alguns mostraram leve diminuição da PA com o uso de tratamento hormonal, ao passo que outros mostraram seu aumento.

Um trabalho sobre a variação da PA em usuárias de terapia hormonal concluiu que não houve associação entre o uso de terapia hormonal e variações na PA, podendo auxiliar na decisão de não interromper o tratamento hormonal em mulheres hipertensas controladas.

Em relação ao tipo de terapia hormonal a ser prescrita, devem-se utilizar preparações hormonais com efeitos mínimos sobre a produção hepática de angiotensinogênio. Nesse sentido, a preferência deve recair sobre as medicações contendo estrogênios naturais administrados por via transdérmica.

Em suma, entende-se que, segundo os dados disponíveis na literatura, as mulheres hipertensas não devem ser privadas dos benefícios da terapia hormonal no climatério, mas, por representarem um grupo de alto risco para eventos cardiovasculares, não somente pela presença de hipertensão arterial, mas pela concomitância de vários outros fatores de risco, recomenda-se o seguimento rigoroso dessas pacientes, especialmente no tocante à avaliação periódica dos níveis pressóricos, das variações de peso, da dieta e da atividade física. Assim, sua prescrição pode e deve ser feita, desde que o ginecologista tenha a consciência de que um bom seguimento monitorado deve ser realizado.

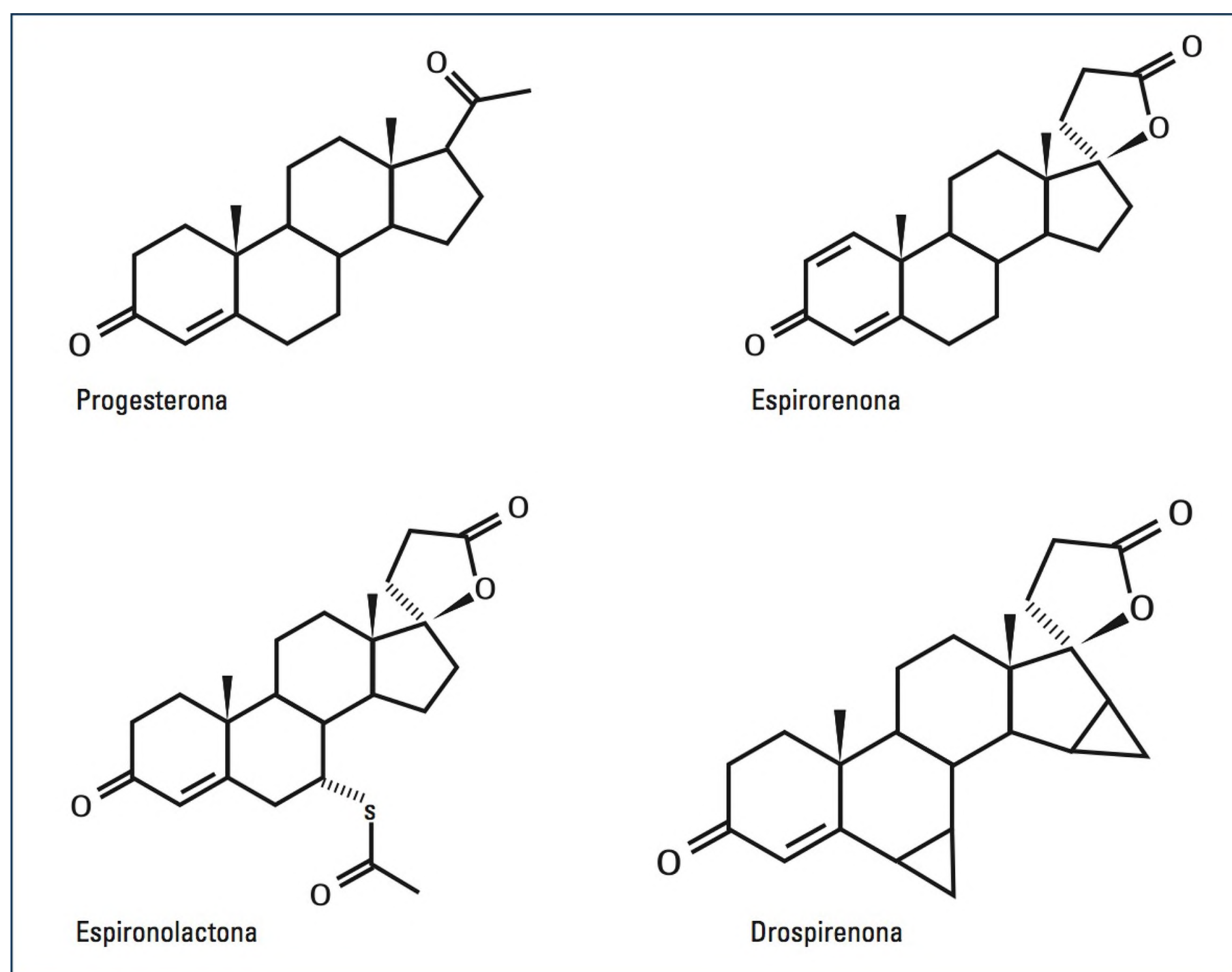
### **MECANISMO DE AÇÃO DA DROSPIRENONA**

A drospirenona ou di-hidroespirorenona (Figura 1) é um derivado da espironolactona e o primeiro progestagênio sintético com atividades antialdosterona e antiandrogênica.

De maneira similar à progesterona natural, a drospirenona possui alta afinidade por receptores da progesterona e de mineralocorticosteroides, mas, ao contrário da progesterona natural, possui baixa afinidade pelo receptor de glicocorticosteroides. A drospirenona é isenta de atividade estrogênica e androgênica.

Os progestagênios convencionais não possuem atividade antimineralocorticosteroide e, portanto, aumentam os efeitos dos estrogênios, causando retenção de sódio e água e elevações da PA em mulheres suscetíveis, enquanto a progesterona natural induz natriurese. A drospirenona possui efeitos natriuréticos similares aos da progesterona em decorrência da atividade antimineralocorticosteroide e antagoniza os efeitos de retenção de sal e água do estrogênio. Os progestagênios convencionais, como a medroxiprogesterona, possuem atividade androgênica e glicocorticosteroide.

Arias-Loza et al. demonstraram efeitos protetores do sistema cardiovascular da drospirenona maiores que os da medroxiprogesterona em um modelo animal de cardiopatia induzida por aldosterona e sal. Esse achado pode refletir efeitos diferenciados da



**Figura 1** Estruturas químicas da drospirenona e outros progestagênios.

drospirenona em vários receptores esteroides em comparação aos progestagênios convencionais.

Em estudo com animais, a drospirenona é muito menos potente que o levonorgestrel em termos de atividades antiovatória e progestacional, mas similar nesses aspectos à noretisterona e à ciproterona.

Rosenbaum et al. avaliaram o efeito de diferentes doses (0,5, 1, 2 e 3 mg) de drospirenona com ou sem etinil-estradiol na inibição da ovulação e na maturação folicular e demonstraram que a combinação de drospirenona 3 mg/etinilestradiol 30 mcg inibe a ovulação de maneira confiável, com baixa frequência de maturação folicular e razoável margem de segurança. Em outros estudos que compararam a drospirenona 3 mg/etinilestradiol 30 mcg ao desogestrel 150 mcg/etinilestradiol 30 mcg, a primeira combinação proporcionou efetiva contracepção oral, bom controle do ciclo e efeito favorável sobre o peso corporal.

A combinação drospirenona/etinilestradiol também possui efeito benéfico no bem-estar psicológico geral.

A afinidade da drospirenona pelo receptor de mineralocorticosteroide é aproximadamente 5 vezes mais alta que a da aldosterona. A drospirenona aumenta a relação da excreção de sódio/potássio, dependendo da dose, e é 8 a 10 vezes mais efetiva nesse aspecto que a espironolactona. As duas drogas induzem contrarregulação (como demonstra o aumento dos níveis séricos de aldosterona em estudos animais), mas esse efeito é muito menor com a drospirenona. A longa duração do efeito natriurético da drospirenona



já foi demonstrada. A potência antiandrogênica da drospirenona é cerca de 5 a 10 vezes maior que a da progesterona, significativamente maior do que a da espironolactona e tem cerca de 1/3 da potência da ciproterona.

As propriedades bioquímicas da drospirenona a tornam altamente apropriada para o uso da terapia hormonal e na contracepção oral, especialmente para mulheres com hipertensão ou sintomas de excesso de androgênios, como acne, ou que são intolerantes a outras terapias hormonais em razão dos sintomas de retenção de sódio e fluidos.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Almeida FA, Rodrigues CIS. Revisão/atualização em hipertensão arterial. *J Bras Nefrol* 1997; 19(4):433-8.
2. Han K, Soares JM, Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavona therapeutic regimes on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99:399.
3. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão* 2004; 7:130-59.
4. Lima Jr JA. Variação da PA com TRH. *F-RBGO* 2000; 22(5):287.
5. Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drospirenona, um novo progestógeno para mulheres na pós-menopausa com hipertensão. *Drugs and Aging* 2007; 24(6):453-66.
6. Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, Cardoso Jr CG, Forjaz CL, Abrahao SB et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(4 Pt.1): 613-8.
7. Sá MFS, Azevedo GD. Terapia de reposição hormonal em hipertensas. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8(2).
8. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26:170-80.
9. Sena VMGM, Costa LOBF, Costa HLFF. Efeitos da isoflavona de soja sobre os sintomas climatéricos e espessura endometrial. *RBGO* 2007; 29(10):532-37.
10. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5):780-9.
11. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R et al. SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23:2269-76.



## Questões

**1. Quanto ao tratamento, é importante:**

- a. Abordar apenas os sintomas climatéricos.
- b. Dar atenção ao aspecto psicológico da paciente.
- c. Tratar a obesidade.
- d. Tratar a hipertensão.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Entre as afirmativas abaixo, não se pode dizer que:**

- a. A terapia hormonal é a opção mais efetiva contra as ondas de calor.
- b. Os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina são considerados uma boa opção para as ondas de calor.
- c. É bem difundido o uso de fitoestrogênio (isoflavona) para o alívio dos sintomas climatéricos.
- d. O propranolol pode ser utilizado sem qualquer restrição.
- e. A atividade física aeróbica pode melhorar os sintomas climatéricos.

**3. É indicado o uso de TH em hipertensas? Qual é a melhor via de administração?**

- a. É contraindicação formal o uso de TH em hipertensas.
- b. É contraindicação relativa e a melhor via de administração é a transdérmica.
- c. É indicado o uso de TH em hipertensas e a melhor via de administração é a oral.
- d. É indicado desde que se use apenas estrogênio.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



Alexandre Castelo Branco de Luca

Angela Maggio da Fonseca

José Maria Soares Júnior

Vicente Renato Bagnoli

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

S.R.P., 60 anos de idade, branca, casada, aposentada, natural e residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa** Achado radiológico na ultrassonografia (USG) de nódulo tireoidiano.

**História pregressa da moléstia atual** Durante exame de rotina de climatério, foi solicitada USG de tireoide, na qual foi observado um único nódulo em lobo esquerdo.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Pai teve enfisema pulmonar e mãe teve câncer de colo uterino e hipertensão arterial sistêmica.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 14 anos de idade e coitarca aos 16 anos de idade. Aos 32 anos de idade, foi operada, realizando laqueadura e colpoperineoplastia para correção da distopia genital. Aos 52 anos de idade, realizou histerectomia total e nova cirurgia de colpoperineoplastia. Aos 58 anos de idade, foi operada em razão de incontinência urinária de esforço, realizando cirurgia de *sling* e dermolipectomia.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 16 anos de idade.



**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos.

**Métodos anticoncepcionais** Laqueadura aos 32 anos de idade.

**EXAME FÍSICO**

**Ginecológico**

- Mama: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima normal, expressão negativa.
- Abdome: NDN.
- Toque: Vagina em fundo cego, anexos não reconhecidos.
- Especular: Vagina em fundo cego e conteúdo vaginal fisiológico.

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**Laboratoriais (Tabela 1)**

**Tabela 1** Exames laboratoriais realizados

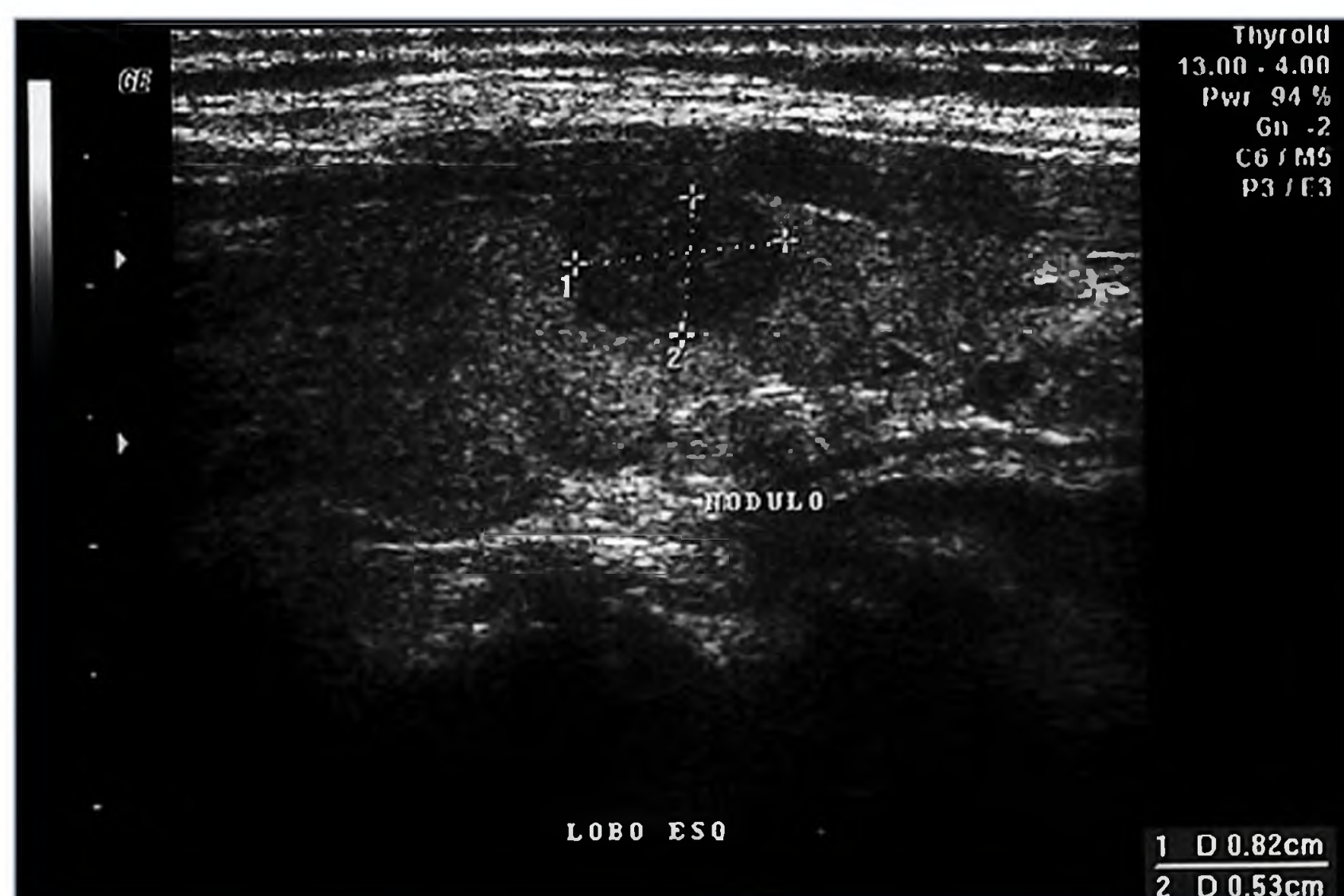
Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	72	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	54,5	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	< 13	22 a 215
T3 (ng/dL)	110	70 a 220
T4 (mcg/dL)	6,5	5,1 a 13,5
T4L (ng/dL)	1,1	0,7 a 1,5
TSH (mcU/mL)	3,2	0,4 a 4,5
Anticorpo antitireoglobulina* (UI/mL)	> 75,5	< 35
Anticorpo antitireoperoxidase* (UI/mL)	> 82	< 35

\* Apresentou aumento dos anticorpos antitireoideanos.

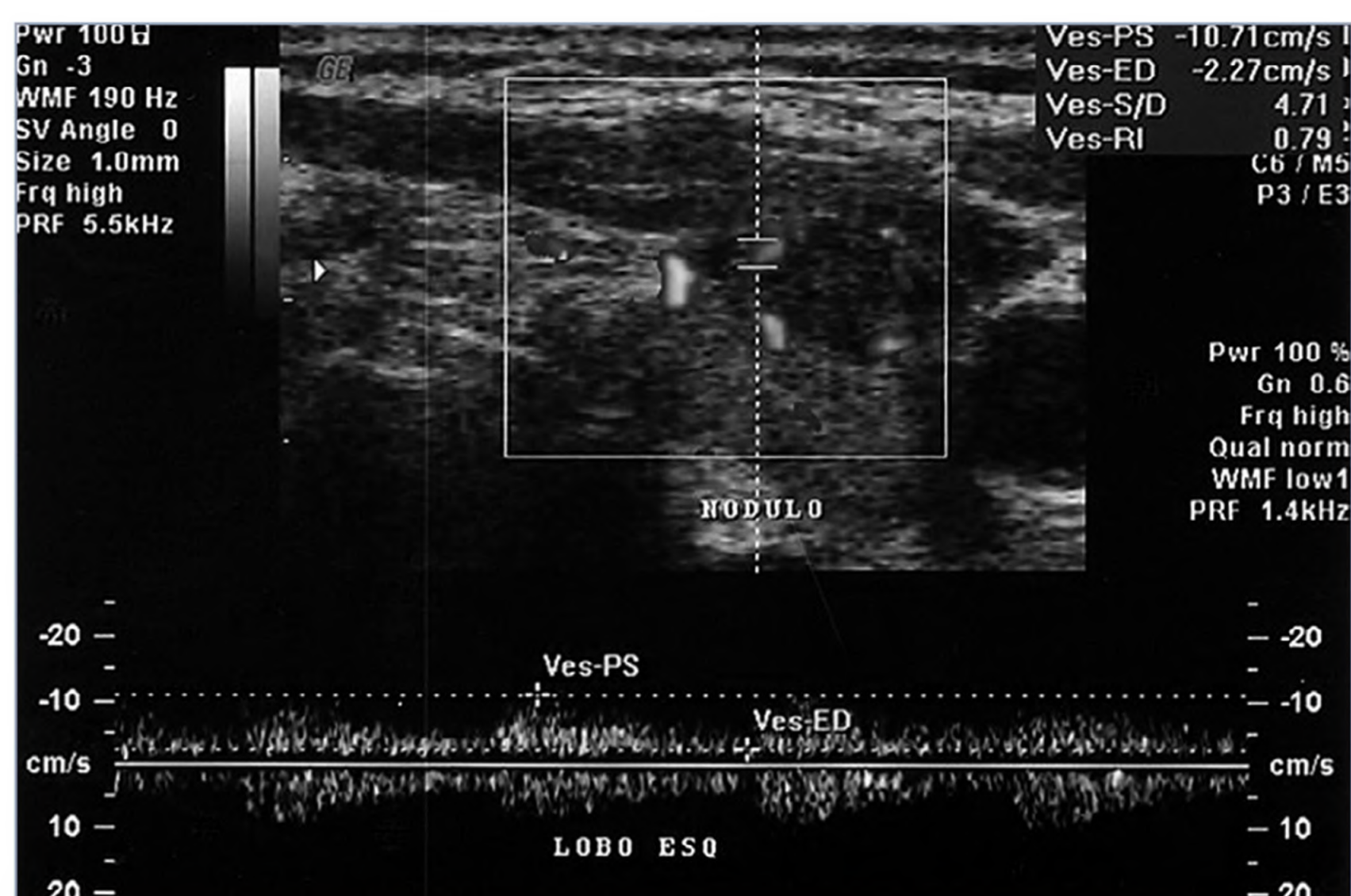
**De imagem**

*USG de tireoide*

- Lobo direito: 12 × 15 × 34 mm.
- Lobo esquerdo: 13 × 15 × 37 mm.
- Istmo: 15 × 2 mm.
- Presença de nódulo sólido, textura hipoecoica heterogênea, contorno regular medindo 8 × 5 mm em lobo esquerdo (Figura 1).
- Doppler: Aumento do fluxo sanguíneo intranodular e RI = 0,79 (Figura 2).
- Conclusão: Nódulo sólido hipoecoico em lobo esquerdo com presença de alteração ao Doppler.



**Figura 1** Nódulo tireoidiano pela ultrassonografia em lobo esquerdo.



**Figura 2** USG da tireoide no lobo esquerdo com Dopplerfluxometria: aumento do fluxo sanguíneo intranodular. ∞

## Anatomopatológico

Punção por agulha fina (PAAF): Câncer papilífero de tireoide bem diferenciado.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Tireoidite de Hashimoto (aumento dos anticorpos antitireoidianos – antitireoperoxidase e antitireoglobulina).



**Diagnóstico etiológico**

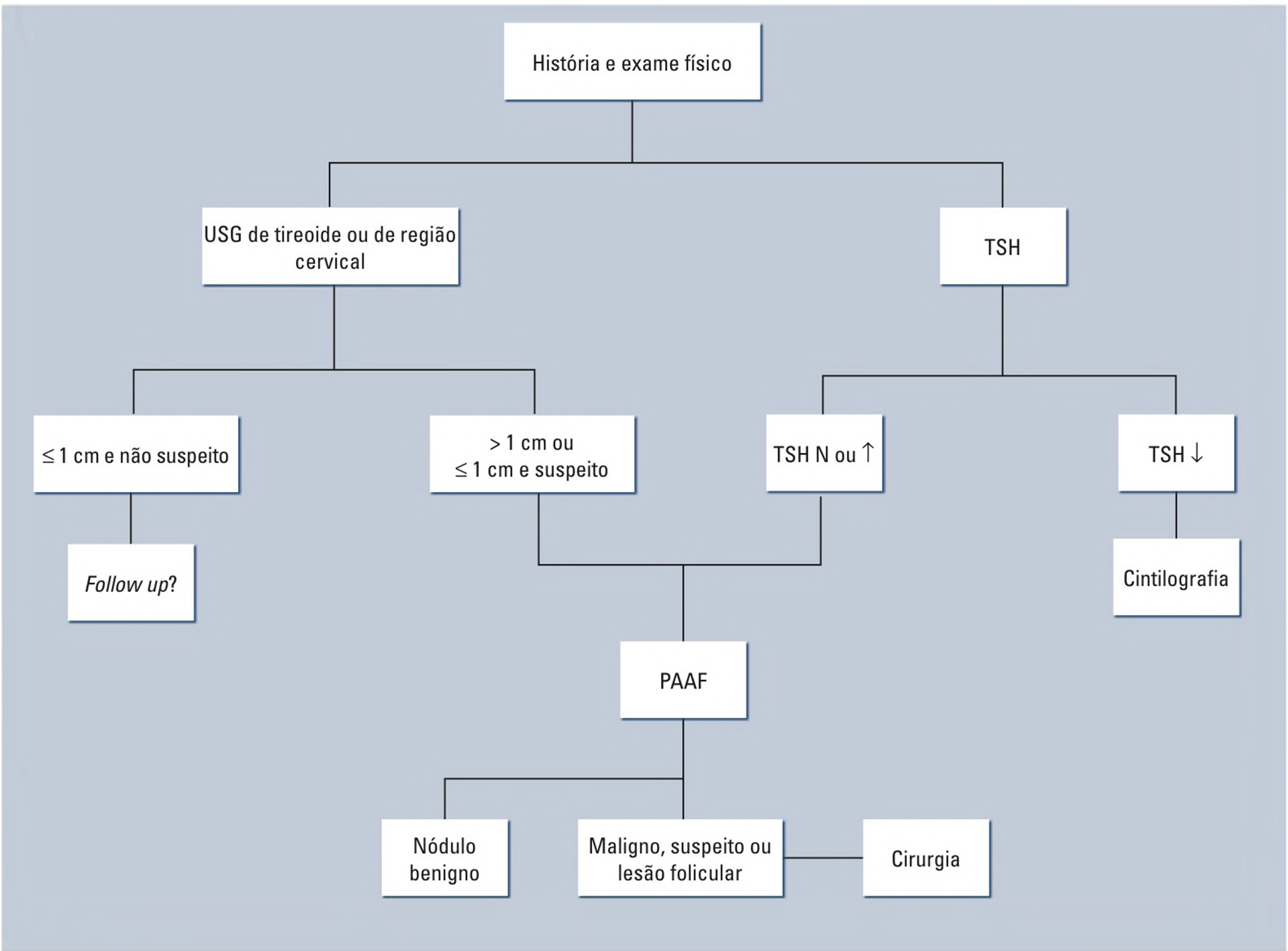
- Câncer de tireoide do tipo papilífero bem diferenciado.

**CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO**

História clínica e avaliação adequada que inclua o exame detalhado do pescoço e a pesquisa dos sinais e sintomas de diminuição de funcionamento da tireoide (hipotireoidismo). A partir da avaliação médica inicial, deve ser realizada a avaliação da função da tireoide com dosagem de TSH e T4L e a pesquisa de anticorpos antitireoide (Figura 3).

Entre os anticorpos antitireoide, deve-se preferir a realização da pesquisa de anticorpos antitireoperoxidase (anticorpos anti-TPO), podendo também ser realizados os anticorpos antimicrosossomais e antitireoglobulina, embora com menor sensibilidade diagnóstica.

A realização de USG de tireoide ou de pescoço é útil para a avaliação das características da tireoide, bem como a realização do Doppler para determinar as características da tireoide e o padrão de fluxo sanguíneo dos nódulos.



**Figura 3** Algoritmo de conduta no nódulo tireoidiano.

PAAF: punção aspirativa por agulha fina.



Outro método que deve ser empregado é o uso do PAAF, para melhor avaliação dos nódulos tireoidianos. Os infiltrados linfocitários da tireoide são encontrados em uma grande variedade de doenças, como tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica, tireotoxicose, bócio nodular e câncer de tireoide. Os graus de substituição do parênquima tireoidiano por linfócitos variam de infiltrados difusos a pequenas alterações focais, encontradas nos bócios nodulares e nos carcinomas, sendo que o nome tireoidite de Hashimoto tem persistido na literatura para descrever a “tireoidite autoimune” (termo usado indevidamente nos casos com tireoidite focal ou generalizada) e deve ser empregado exclusivamente para descrever pacientes com bócio, hipotireoidismo que demonstrem altos títulos de anticorpos antitireoide ou presença de citologia e/ou biópsia comprovando a enfermidade.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA CÂNCER DE TIREOIDE

### Carcinoma papilífero

É o tumor tireoidiano mais frequente, responsável por cerca de 80% dos casos de câncer de tireoide nos Estados Unidos. É encontrado microscopicamente em 10% das necrópsias.

É três vezes mais comum em mulheres do que em homens e ocorre em qualquer idade, com pico entre a 3ª e a 4ª década de vida.

Clinicamente, o tumor apresenta-se como um nódulo tireoidiano palpável, nem sempre notado pelo próprio paciente. O exame de USG é muito empregado no diagnóstico dos nódulos tireoidianos benignos e malignos e das metástases cervicais. Muitas vezes, o nódulo é descoberto a partir de uma ultrassonografia de rotina. No entanto, seus achados são muito inespecíficos para caracterização do nódulo quanto à sua natureza. Assim, quase todos os nódulos são puncionados por PAAF, muitas vezes direcionada por ultrassonografia.

A PAAF é excelente no diagnóstico do carcinoma papilífero (sensibilidade e especificidade muito elevadas) e muito pouco específica nos carcinomas foliculares e de células de Hurthle, quando o resultado usual de “padrão folicular” ou “padrão de células de Hurthle” não faz diagnóstico diferencial com bócios, adenomas e tireoidites crônicas. Esses resultados são considerados suspeitos para malignidade e o tratamento é frequentemente cirúrgico.

Atualmente, o mapeamento tireoidiano na fase pré-operatória é pouco empregado por ser muito inespecífico. Dosagens de hormônios tireoidianos e TSH, na maioria das vezes, são normais e os anticorpos específicos para tireoide geralmente são negativos. A dosagem de tireoglobulina pré-operatória não tem maior importância no diagnóstico desses tumores.

## CONCOMITÂNCIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

A incidência de tireoidite de Hashimoto em associação ao carcinoma da tireoide permanece controversa, não se encontrando evidências de que o carcinoma tireoidiano se origine no epitélio proliferativo da tireoidite de Hashimoto. As neoplasias com baixo grau de malignidade (carcinoma papilífero e folicular) ocorriam com maior frequência nos casos de tireoidite de Hashimoto do que nos carcinomas não papilares e anaplásicos, justificada pela incidência mais comum das neoplasias de baixo grau de malignidade comparativamente àsquelas de alto grau e por afetar um grupo mais jovem de pacientes, como foi detectado com a tireoidite de Hashimoto. Há evidências de que a reação inflamatória autoimune e a presença de autoanticorpos podem retardar o crescimento e a disseminação do carcinoma da glândula tireoide. Não ocorre o aumento nas taxas de associação com malignidade quando se compara a tireoidite autoimune à população em geral com infiltração linfocítica em cortes histológicos, especialmente em casos malignos, não significando de rotina a associação com doença autoimune.

### TRATAMENTO

O tratamento instituído na paciente foi o cirúrgico, com tireoidectomia total. Havia ausência de linfonodos e carcinoma bem diferenciado de tireoide, do tipo papilífero.

A classificação TNM (Tabela 2) foi T1aN0M0 e a pesquisa de corpo inteiro com I131 negativa.

Realizou-se o tratamento com hormônio tireoidiano (tiroxina) na dosagem de 75 mcg/dia.

A dosagem de tireoglobulina foi negativa e a paciente deve realizar seguimento por toda a vida.

### COMENTÁRIOS

Os fatores que afetam o prognóstico desses tumores estão relacionados ao tumor (tipo histológico, tamanho, invasão local, metástases regionais e à distância, transformação anaplásica, aneuploidia, anticorpos antitireoglobulina), ao paciente (idade, sexo, associação com doença de Graves) e ao tratamento (atraso no tratamento, extensão da tireoidectomia e reposição hormonal). A mortalidade aumenta a partir dos 40 anos de idade e a taxa de recorrência é maior nos extremos de idade, abaixo dos 20 e acima dos 60 anos de idade.

Tumores papilíferos localmente invasivos têm alta taxa de recidiva e mortalidade. Globalmente, a taxa de recidiva e mortalidade em 30 anos para o carcinoma papilífero é de 31 e 6%, respectivamente. Classicamente, a cirurgia recomendada é a tireoidectomia total sempre que um nódulo tireoidiano tem a confirmação diagnóstica de malignidade.

A cirurgia de tireoidectomia total é a que melhor possibilita um seguimento fidedigno no pós-operatório, em virtude da dosagem de tireoglobulina. As cadeias linfáti-



cas de risco (níveis II, III, IV e VI) devem ser cuidadosamente inspecionadas na cirurgia e, se algum gânglio suspeito é encontrado, ele é ressecado e submetido à biópsia de congelação. Caso seja positivo para doença metastática, realiza-se o esvaziamento cervical, que pode ser o mais seletivo e conservador possível. Se o nódulo é do nível VI, o esvaziamento do compartimento central é suficiente. Se o linfonodo é da cadeia jugular, todos os níveis citados acima devem ser tratados.

Após a tireoidectomia total, o paciente é submetido à pesquisa de corpo inteiro com I131 (PCI), sempre realizada com níveis de TSH elevados, para o diagnóstico de metástases regionais e a distância. Frequentemente, há captação residual cervical e controvérsias quanto à porcentagem de captação que deve ser “queimada” com iodo radioativo. Captações maiores do que 1% ou presença de massas cervicais ou a distância suspeitas para metástases devem ser tratadas com dose terapêutica de iodo. Alguns autores não concordam com o benefício do I131, alegando não haver, em muitos casos, vantagem comprovada.

O paciente é tratado com hormônio tireoidiano, usualmente tiroxina em dose supressiva, ou seja, deixando-se o TSH em seu limite inferior com a intenção de evitar o crescimento de metástases microscópicas não detectadas pela PCI, e realiza-se a dosagem de tireoglobulina sérica, a qual está indetectável ou muito baixa após a tireoidectomia total e aumentada e casos de doença ativa.

Deve-se dosar o anticorpo antitireoglobulina, pois este pode neutralizar a tireoglobulina e torná-la indetectável. A sensibilidade da tireoglobulina é de 88% e a especificidade de 99%.

A maioria das recidivas ocorre na primeira década após a cirurgia, mas o seguimento deve ser por toda a vida do paciente.

**Tabela 2** Parâmetros utilizados na classificação TNM para câncer da tireoide

T (tumor)	M (metástases linfonodais)	M (metástases a distância)
T1 ≤ 2 cm (T1a ≤ 1 cm, T1b: 1 a 2 cm)	N0: ausentes	M0: ausentes
T2: 2 a 4 cm	N1a: metástases no nível VI	M1: metástases distantes
T3 > 4 cm limitado à tireoide ou com invasão extratireoidiana mínima	N1b: metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior	
T4a: invasão de subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou recorrente laríngeo		
T4b: invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais		
Tx: tamanho desconhecido Sem invasão extratireoidiana	Nx: linfonodos não avaliados	Mx: não avaliados



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Barraclough BM, Barraclough BH. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *World J Surg* 2000; 24:158.
2. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995; 75:338-52.
3. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-24.
4. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312(10):601-4.
5. Maceri DR, Sullivan MJ, McClatchney KD. Autoimmune thyroiditis: pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope* 1986; 96(1):82-6.
6. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: Consenso Brasileiro. *Arq Brás Endocrinol Metab* 2007; 51-5.
7. Roberti A, Sobrinho JA, Denardin OVP, Rapoport A. Concomitância da tireoidite de Hashimoto e o carcinoma diferenciado de tireóide. *Ver Col Brás Cir* 2006; 33(5). Disponível em: [www.scielo.br/rcbc](http://www.scielo.br/rcbc).
8. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg* 1985; 70(3):205-9.
9. Weaver DK, Batsakis JG, Nishiyama RN. Relationship of iodine to "lymphocytic goiters". *Arch Surg* 1969; 98(2):183-6.
10. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990; 65:1173-90.

## Questões

### 1. Como é realizado o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto?

- a. Exame físico.
- b. T4L e TSH.
- c. Ultrassonografia.
- d. Exame físico, história clínica, ultrassonografia e anticorpos antitireoidianos.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Qual é o quadro clínico e laboratorial clássico da tireoidite de Hashimoto?

- a. Hipotireoidismo e alteração de T4L e TSH.
- b. Hipotireoidismo e alteração ultrassonográfica.
- c. Eutireoidismo e alteração da captação de iodo.
- d. As alternativas *a* e *b* estão corretas.
- e. Bócio e hipotireoidismo que demonstrem altos títulos de anticorpos antitireoide ou presença de citologia e/ou biópsia comprovando a enfermidade.

### 3. Qual é o tipo de câncer de tireoide mais comum?

- a. Papilífero.
- b. Folicular.
- c. Medular.
- d. Anaplásico.
- e. Indiferenciado.





José Maria Soares Júnior  
Ricardo dos Santos Simões  
Maria Cândida Pinheiro Baracat  
Edmund Chada Baracat

**IDENTIFICAÇÃO**

D.M.A.R., 52 anos de idade, branca, solteira, administradora de empresas, natural do Rio Grande do Sul e residente em São Paulo, SP.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Nódulo em axila direita há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere nódulo em axila direita há 6 meses, seguido de fraqueza e mal-estar. Informa que está em acompanhamento ginecológico há 2 anos para tratamento hormonal com estrogênio e progestagênios para amenizar os sintomas climatéricos (ondas de calor). Concomitantemente, informa perda de peso de 5 kg nesse período. Refere também febre não aferida e calafrios esporádicos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Região cefálica: cefaleia holocrânea, pulsátil, esporádica, há 5 anos. Região axilar: nódulo há 6 meses.

**Antecedentes pessoais** Caxumba, rubéola e sarampo na infância. Nega cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Mãe diabética, pai falecido (não sabe a causa), avó paterna falecida por câncer mamário.

**Antecedentes ginecológicos** Pubarca aos 13 anos, telarca aos 11 anos e menarca aos 14 anos de idade. Ciclos menstruais regulares desde a menarca, referindo intervalos de 28 dias, em média, com duração de 4 dias e uso de 3 a 4 absorventes no maior dia do fluxo.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação aos 19 anos de idade. Refere parceiro único e nega dispareunia ou sangramento ao coito, bem como distúrbios na libido e no orgasmo.

**Antecedentes obstétricos** Refere duas gestações, sem intercorrências, que resultaram em dois recém-nascidos saudáveis, por parto normal, pesando 3.450 e 3.120 g.

**Métodos anticoncepcionais** Informa o uso de pílulas anticoncepcionais para prevenção de gestações antes de entrar na menopausa.

EXAME FÍSICO

Geral

- Bom estado geral.
- Mucosas descoradas (+1,+4), hidratadas e anictéricas.
- Peso: 45 kg.
- Estatura: 1,58 m.
- IMC: 18 kg/m².
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Tireoide: Normopalpável.
- Virilização e hirsutismo: Ausentes.
- Linfonodo: Palpável em região cervical anterior, de aproximadamente 1 × 1 cm, móvel e indolor à mobilização. Presença de nódulo de aproximadamente 3 × 2 cm em axila direita, endurecido e imóvel.
- Sistema respiratório: Ausculta com murmúrio vesicular preservado sem ruídos adventícios.
- Sistema cardiovascular: Coração com bulhas normofonéticas com ritmo em dois tempos, sem sopros.
- Extremidades: Telangiectasias em membros inferiores.
- Índice de Ferriman-Gallwey:

Mento	0
Buço	1
Tórax	0
Supra-abdominal	0
Infra-abdominal	2

(continua)

(continuação)

Coxa	1
Braço	0
Dorso	0
Região pré-sacral	1
<b>Total</b>	<b>5</b>

Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações, abaulamentos ou cicatrizes, complexo areolopapilar sem alteração bilateralmente. Às manobras solicitadas, não houve alteração da inspeção. Parênquima mamário normal, expressão negativa.
- Linfonodos: Descritos no exame físico geral. Foi realizada biópsia aspirativa em nódulo na axila direita.
- Abdome: Plano, RHA positivos e sem outras alterações ao exame. Não foram constatadas visceromegalias.
- Vulva: Pilificação normal para sexo e idade, formações vestibulares e labiais sem alterações, cicatriz de episiorrafia mediolateral direita, não houve procidência de paredes vaginais ou perda urinária ao exame.
- Especular: Conteúdo vaginal fisiológico, colo epitelizado.
- Toque: Colo normal posterior, consistência fibroelástica, indolor à mobilização, fórnice vaginal posterior livre, corpo uterino em AVF e tamanho normal. Anexos não reconhecidos.

EXAMES COMPLEMENTARES

- Hemograma.
- Hematócrito: 34.
- Hemoglobina: 11,2.
- Leucócitos: 8.900 (N: 83%, E: 9%, M: 2%, L: 6%).
- Plaquetas: 185.000.
- Mamografia bilateral: BI-RADS® II.
- Citologia cervicovaginal oncótica negativa.
- Ultrassonografia pélvica transvaginal: Não foram evidenciadas anormalidades.
- Sorologias foram negativas para infecção viral e toxoplasmose.
- Radiografias de tórax sem anormalidades.
- Resultado da biópsia da axila direita: Linfoma Hodgkin.



## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico anatômico

- Nódulo axilar.

### Diagnóstico etiológico

- Metástase de câncer mamário.
- Infecção viral por HIV, Epstein-Barr, citomegalovírus, hepatite B e C.
- Infecção por toxoplasmose.
- Tuberculose.
- Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico).
- Sarcoidose.
- Amiloidose.
- Doenças linfoproliferativas (doença de Kikuchi-Fujimoto, doença de Rosai-Dorfman, doença de Castleman, granulomatose linfomatoide e papulose linfomatoide).
- Linfoma (Hodgkin ou não Hodgkin).

## TRATAMENTO

A paciente foi encaminhada para o setor de hematologia, no qual foi avaliada e submetida à quimio e à radioterapia.

## COMENTÁRIOS

Os linfócitos são células especializadas do sistema imunológico, responsáveis pela produção de anticorpos (linfócitos B), pela imunidade celular (linfócitos T) e pelo ataque direto às células doentes/infectadas (linfócitos T e NK). Embora essas células possam se multiplicar normalmente diante de estímulos infecciosos ou inflamatórios, provocando aumento reacional de órgãos do sistema linfático (como linfonodos, amídalas e baço), o organismo dispõe de mecanismos de autocontrole e, cessado o estímulo, esses órgãos tendem a regredir, voltando ao seu tamanho original. Quando essas células sofrem dano em seu material genético (oncogenes e genes supressores tumorais) e perdem esse autocontrole, podem sofrer expansão clonal, provocando a formação de tumorações nesses órgãos e/ou infiltrações em outros órgãos fora do sistema linfático (extranodais), caracterizando o grupo de neoplasias malignas, o qual pode ser classificado em dois grandes grupos: linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin.

O linfoma Hodgkin pode ter manifestações clínicas variadas, podendo ser assintomático, diagnosticado casualmente por exame de imagem feito por outros motivos, até aqueles que apresentam massas tumorais rapidamente progressivas, muitas vezes com compressão de estruturas nobres vizinhas. Esse linfoma é caracterizado pela presença de células tumorais grandes, multinucleadas, com nucléolos evidentes e que expressam os marcadores CD15 e CD30, denominadas células de Reed-Sternberg.

Os linfomas Hodgkin representam cerca de 30% de todos os linfomas e sua incidência é de aproximadamente 7.350 casos novos nos Estados Unidos. Apresenta discreto predomínio no sexo masculino e distribuição etária binodal, com maior pico de incidência na faixa etária de 20 a 30 anos de idade e menor pico após os 50 anos de idade. Caracteriza-se, em geral, por surgimento em sítio nodal único e padrão de disseminação, tendendo a respeitar grupos de linfonodos contíguos. Apresenta predomínio por localização supradiaphragmática, com, aproximadamente, 80% dos pacientes apresentando comprometimento nessa região e raramente há envolvimento de órgãos extranodais.

O tratamento em estádios iniciais envolve a quimio e a radioterapia. A existência de massa com mais de 10 cm de diâmetro Bulky, velocidade de hemossedimentação (VHS) maior ou igual a 50 mm e envolvimento de mais de três sítios são fatores prognósticos desfavoráveis associados à doença localizada.

O seguimento pós-tratamento recomendado nos 2 primeiros anos é de consulta de 2 a 4 meses para avaliação de queixas clínicas e exame físico e laboratorial com avaliação tomográfica de 3 a 6 meses. Posteriormente, a consulta pode ser realizada de 3 a 6 meses e a investigação tomográfica anualmente, até o 5º ano.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(1):15-27.
2. Maciel JFR, Inaoka RJ, Barbosa MR, Pinheiro RF, Chauffaille MLLF, Colleoni GWB. Doença onco-hematológica. In: Lopes AC, José FF, Lopes RD (eds.). *Guia de clínica médica*. Barueri: Manole, 2007.
3. Punia RS, Dhingra N, Chopra R, Mohan H, Chauhan S. Lymph node infarction and its association with lymphoma: a short series and literature review. *N Z Med J* 2009; 122(1289): 40-4.
4. Raemaekers JM, van der Maazen RW. Hodgkin's lymphoma: news from an old disease. *Neth J Med* 2008; 66(11):457-66.

## Questões

**1. Na investigação de nódulo axilar, qual é a melhor conduta para o diagnóstico etiológico?**

- a. Sorologias virais.
- b. Pesquisa de tuberculose.
- c. Biópsia aspirativa ou incisional.
- d. Hemograma.
- e. VHS, proteína C reativa e pesquisa de autoanticorpos.

**2. Qual é a importância da mamografia bilateral em mulheres com nódulo axilar e exame mamário normal?**

- a. Deve ser solicitada para afastar lesões não palpáveis.
- b. Não deve ser solicitada, pois não auxilia nos diagnósticos diferenciais.
- c. É essencial para programar a cirurgia mamária.
- d. Pode ser solicitada para avaliar assimetrias mamárias.
- e. A ultrassonografia mamária tem maior especificidade do que a mamografia.

**3. Em paciente com nódulo axilar, qual é a etiologia mais favorável?**

- a. Linfoma.
- b. Sarcoma.
- c. Anemia falciforme.
- d. Anemia de Falcon.
- e. Síndrome de Turner.



## Tumores do Sistema Digestório no Climatério | CASO 58

Ceci Mendes Carvalho Lopes

### IDENTIFICAÇÃO

P.S.C., 48 anos de idade, portuguesa, secretária, residente em São Paulo desde a infância.

### ANAMNESE

**Motivo da consulta** Nega queixas ginecológicas e deseja realizar exames de rotina.

**História pregressa da moléstia atual** Veio à consulta sem queixa, por insistência do cirurgião que a operou há cerca de 1 mês.

**Antecedentes pessoais** Relata ter sido sempre saudável, além de realizar atividade física regular. Contudo, em exame rotineiro do trato digestivo, em função de doença de sua irmã gêmea idêntica, descobriu polipose em cólon com degeneração carcinomatosa, tendo sido submetida à ressecção intestinal há cerca de 1 mês.

**Antecedentes familiares** Irmã gêmea falecida por carcinoma do cólon há cerca de 1 mês.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade com ciclos regulares. Última menstruação há 10 dias.

**Antecedentes ginecológicos** Nega problemas ginecológicos.

**Antecedentes mamários** Nega problemas mamários.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 30 anos de idade, relacionando-se por curto período e teve somente relações esporádicas depois disso.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 52 kg.
- Altura: 1,70 m.
- PA: 120 × 80 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem alterações à inspeção, palpação ou expressão.
- Abdome: Cicatriz longitudinal mediana xifopúbica recente. À palpação e à ausculta, NDN.
- OGE: Sem alterações.
- OGI: Útero em AVF, de dimensões normais, anexos não identificados.
- Exame especular: Colo epitelizado.

## EXAMES COMPLEMENTARES

- Mamografia sem alterações.
- Ultrassonografia transvaginal (USTV) sem anormalidades.
- Colpocitologia oncótica dentro da normalidade.

## EVOLUÇÃO

A paciente passou a fazer exames em intervalos anuais. Foi acompanhada por proctologista, submetendo-se à colonoscopia regularmente, não sendo detectadas lesões nos anos subsequentes.

Após 3 anos, detectou-se colecistite calculosa e a paciente foi submetida à colecistectomia por via laparoscópica, sem intercorrências. No mesmo ano, relatou ausência de menstruação há 8 meses e ondas de calor de intensidade leve, além de secura vaginal desconfortável.

O exame ginecológico não demonstrou alterações importantes, salvo discreto aspecto atrófico da mucosa genital. Foram solicitados os exames periódicos (mamografia, ultrassonografia pélvica transvaginal, colpocitologia oncótica) e, enquanto a paciente aguardava os resultados, foi prescrito creme vaginal de estrogênios. No entanto, a paciente utilizou o creme por pouco tempo, pois sentiu-se desconfortável com sua aplicação.

Os resultados dos exames solicitados estavam dentro da normalidade, sendo prescrito tratamento estroprogestagênico, inicialmente com adesivos e, posteriormente, por via oral.

Nessa época, foi diagnosticado câncer de cólon em sua mãe, que veio a falecer após 2 anos.

Após 3 anos do tratamento hormonal, a ultrassonografia demonstrou linha endometrial de 12 mm, tendo sido realizada biópsia aspirativa de endométrio, que não demonstrou malignidade. A paciente persistiu, então, com o tratamento hormonal e mantendo a avaliação periódica, mas a dose hormonal foi baixada após 5 anos.

No decorrer do 8º ano, foi diagnosticado câncer de ovário em outra irmã, que veio a falecer após 1 ano.

A paciente permaneceu em acompanhamento periódico, realizando anualmente os exames rotineiros, que não revelaram alterações, mantendo o tratamento hormonal na dose mais baixa até a época atual, ou seja, um total de aproximadamente 10 anos.

## COMENTÁRIOS

Alguns tipos de câncer digestivo parecem ser influenciados pela ação dos hormônios femininos. Por essa razão, o término da fase reprodutiva da mulher, com suas mudanças hormonais marcantes, tem sido motivo de discussão sobre a possível associação dessas neoplasias com o climatério e a menopausa. Além disso, o uso hormonal para terapêutica também propicia dúvidas sobre o quanto poderia ser benéfico, inibindo (ou promovendo) o aparecimento e mesmo a evolução tumoral.

### Câncer colorretal

O câncer colorretal é a terceira causa de malignidade entre homens e mulheres nos Estados Unidos, acometendo 52 a cada 100 mil pessoas por ano. Sua incidência aumenta 20 a 50% entre pessoas obesas e pode estar sob influência de muitos fatores, alguns não muito bem estudados. O fator racial não parece ser predominante, uma vez que acomete tanto mulheres brancas quanto afroamericanas obesas.

O uso de anti-inflamatórios não hormonais parece ser protetor contra esse e outros tipos de câncer do trato gastrointestinal, mas a associação à redução do câncer colorretal é especialmente forte, a ponto de alguns autores acreditarem que, no futuro, essas drogas poderão ser prescritas como quimiopreventivas. A associação protetora parece mais intensa nos casos mais distais.

Há algum tempo, já se observou a influência hormonal sobre o câncer colorretal, embora houvesse controvérsia sobre alguns pontos. Essa controvérsia ainda persiste, segundo estudos mais recentes.

Em 2003, em um estudo que acompanhou 29.506 mulheres suecas durante os anos de 1990 a 1999, encontrou-se redução da prevalência do câncer colorretal em mulheres fumantes e não fumantes que tivessem feito tratamento hormonal do climatério.



Em 2006, reavaliando o Nurses' Health Study, foi observado que, das 834 mulheres acompanhadas entre 1976 e 2000, das que apresentaram câncer colorretal, a mortalidade foi menor nas que utilizaram tratamento estrogênico do climatério antes do câncer e foi mais evidente entre as que utilizaram esses hormônios por menos de 5 anos. O uso por mais tempo, o uso pregresso ou após o diagnóstico do tumor não foi influente significativamente sobre a mortalidade.

Em um estudo realizado na Alemanha, em 2007, demonstrou-se que mulheres que utilizaram tratamento hormonal em alguma época do climatério tiveram menor incidência desse tipo de câncer. Entre as que não usavam tratamento hormonal, a maior taxa de câncer estava relacionada à massa corporal, ou seja, quanto maior fosse a massa corporal, maior era a taxa de câncer, o que não ocorreu entre as que fizeram tratamento hormonal. Já pesquisadores do grupo do Million Women Study observaram que o aumento da massa corporal era um fator de risco maior de mortalidade por câncer colorretal nas mulheres pré-menopausa, mas não encontraram essa associação em mulheres após a menopausa e que nunca tivessem sido submetidas a tratamento hormonal.

Foi encontrada interação significativa entre a idade e o uso de hormônios, em que o tempo de uso não foi a melhor explicação para a diminuição de incidência do adenoma de cólon (precursor do adenocarcinoma). Todavia, evidenciou-se que essa redução foi preponderante nas mulheres acima de 56 anos de idade. O uso hormonal por 3 ou mais anos reduziu o risco tanto em mulheres mais jovens quanto em mulheres mais velhas.

A atividade física regular é um fator de diminuição no risco de desenvolver câncer de cólon. Nas mulheres que se exercitaram regularmente por toda a vida e utilizaram tratamento hormonal, houve redução ainda maior do risco.

Um estudo *in vitro* com células de carcinoma de cólon demonstrou que o acetato de medroxiprogesterona (progestagênio frequentemente usado nos esquemas de tratamento hormonal) exerce efeito antiproliferativo nessas células, por modulação da expressão de proteínas. Segundo os autores, isso explica o efeito protetor desse progestagênio sobre o risco de câncer de cólon.

No estudo WHI, em que foi utilizado tratamento com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona ou apenas estrogênio (para pacientes histerectomizadas), comparando com placebo, observou-se redução do câncer colorretal apenas no grupo que utilizou a terapêutica combinada, mas não nas que utilizaram somente estrogênio. Reavaliando as pacientes histerectomizadas, a mortalidade cumulativa entre as que utilizaram hormônio foi de 34% contra 30% no grupo placebo, demonstrando que a estrogoterapia exclusiva não protegeu, e até prejudicou, quanto à evolução da doença.

Um estudo na Coreia mostrou que a incidência do adenoma de cólon é maior nos homens do que nas mulheres obesas, especialmente nos mais jovens. A partir dos 70 anos de idade, já não se encontra diferença. Nas mulheres, é mais frequente naquelas que estão na pré-menopausa, dependendo de seu estado hormonal, ou seja, sujeitas a efeitos estrogênicos.



Em um estudo multicêntrico com 93.676 mulheres após a menopausa, os autores chegaram à conclusão de que há pelo menos dois caminhos independentes interferindo no aparecimento do câncer colorretal: o estradiol endógeno e a obesidade (associada à hiperinsulinemia e ao IGF-I livre).

O tratamento com tibolona, esteroide com atividades estrogênicas, progestacionais e androgênicas, muito utilizado em todo o mundo em casos de síndrome climatérica, em estudo realizado com 4.538 mulheres entre 60 e 85 anos de idade, por um tempo médio de 34 meses, randomizando-se a prescrição de tibolona 1,25 mg diários ou placebo, demonstrou diminuição (69%) do risco de câncer de cólon. Todavia, o estudo foi interrompido por causa do aumento do número de acidentes vasculares cerebrais.

Autores italianos seguiram, até o ano de 2005, 73.505 mulheres na Lombardia, entre 45 e 75 anos de idade, que receberam prescrição de tratamento hormonal ao menos uma vez, de 1998 a 2000. Entre as 3.687 que foram internadas por algum tipo de câncer, observou-se redução da incidência de câncer colorretal naquelas que haviam recebido 2 anos ou mais de tratamento.

Pelo fato de o estudo WHI indicar, ao contrário do que outros estudos sugeriam antes, que altos níveis estrogênicos favoreciam o desenvolvimento do câncer colorretal, pesquisadores investigaram 148 mulheres que o desenvolveram, comparadas a 293 controles. Seus resultados não foram conclusivos, mas muito sugestivos de que os estrogênios favorecem o aumento do risco.

Outro estudo prospectivo avaliando 68.412 mulheres que tinham de 40 a 70 anos de idade sem câncer ou diabetes (Shanghai Women's Health Study), entre 1996 e 2000, analisou a quantidade de soja e produtos de soja na sua alimentação e as seguiu até 2002. Concluiu-se que, quanto maior a ingestão de soja, maior a proteção contra o câncer de cólon e, especialmente, o câncer retal. A explicação que os autores encontram segue por dois percursos. O primeiro porque os receptores betaestrogênicos, aos quais as isoflavonas da soja se ligam preferencialmente, estão associados à tumorigênese no cólon, porque esses receptores hormonais estão mais baixos no carcinoma do cólon, ao contrário do que ocorre na mucosa colônica normal, e essa perda tem sido associada à proliferação celular e à desdiferenciação tumoral.

A interferência das isoflavonas poderia ser explicada pela modulação dos estrogênios endógenos e esse efeito é observado entre as mulheres após a menopausa, coincidindo com os achados de redução do câncer.

O outro caminho de ação da soja é pelo fator anticarcinogênico observado *in vitro* e em animais, pela redução do estresse oxidativo e pela modulação de vários padrões da transformação carcinogênica. Estudos anteriores haviam deixado controvérsia, que os autores acreditam ter sido elucidada nesse estudo.



### **Câncer gástrico**

O câncer de estômago é mais frequente em homens do que em mulheres, na proporção de 2 ou 3:119, o que faz supor um papel do estado hormonal feminino sobre seu desenvolvimento.

Em 1994, autores italianos, comparando 229 mulheres internadas por câncer gástrico a outras 614 internadas por problemas agudos não neoplásicos nem digestivos, observaram redução do risco de câncer de estômago nas mulheres com menopausa mais tardia e mais longa duração da idade fértil, mas com risco mais elevado em múltiparas. Não verificaram influência do uso de contraceptivos hormonais (houve aumento não significativo) e não observaram redução nas que utilizaram tratamento hormonal (diminuição não significativa). Os autores concluíram que as evidências não eram plenamente claras, mas compatíveis com a hipótese de que os hormônios femininos exercem algum papel no desenvolvimento do câncer gástrico.

Já em 2006, comentando que a relação dos hormônios femininos e o câncer gástrico nunca foi bem estudada, foi realizado um estudo em uma população feminina de 20 a 74 anos de idade com adenocarcinoma gástrico, comparando com 326 controles pareadas por idade. A menarca tardia foi associada a maior risco de que entre mulheres com menarca antes dos 13 anos de idade e a menopausa foi um fator de aumento de risco. Comparando com a nuliparidade, 4 ou mais filhos foram fator de decréscimo, assim como a primeira gestação durando mais que 5 meses após os 24 anos de idade. Concluiu-se, portanto, que os achados permitem associar que a ação dos estrogênios e provavelmente da progesterona influenciem a diminuição do risco de desenvolver câncer gástrico.

Outro estudo epidemiológico, com 73.442 mulheres chinesas com câncer gástrico e em uso de esteroides sexuais, sugeriu que há importante papel dos hormônios femininos na proteção contra esse câncer.

Também no Japão, estudando 44.453 mulheres, de 1990 a 2004, entre as quais 368 desenvolveram câncer gástrico, observou-se que aquelas com menarca antes dos 12 anos de idade, comparadas àquelas com menarca após os 15 anos de idade, tiveram diminuição evidente do risco, independentemente do tipo histológico e da localização anatômica. Considera-se, portanto, que, embora a exposição aos estrogênios precocemente tenha ação protetora, pode não haver influência substancial no desenvolvimento do câncer gástrico.

Pesquisadores na Suécia comentam que o câncer gástrico responde por cerca de 700 mil óbitos por ano no mundo todo (só na Europa, cerca de 150 mil). A predominância entre homens sugere influência protetora dos hormônios femininos e os dados obtidos nos diferentes estudos também permitem chegar a essa conclusão, uma vez que mulheres com fertilidade mais longa, além daquelas submetidas ao tratamento hormonal, têm menos prevalência desse tipo de câncer, assim como homens tratados com estrogênios por câncer de próstata.



A ação estrogênica pode ser atribuída à sua atuação sobre receptores estrogênicos, tanto os alfa quanto os beta e os beta-cx, descritos recentemente, presentes no estômago. Embora o mecanismo não seja muito claro, há indicações de que os estrogênios agem na expressão proteica, que protege da ação do oncogene c-erb-2.

### **Outros cânceres digestivos**

Nem sempre há referências adequadas sobre o câncer que acomete outros locais no sistema digestivo. Mais ainda quando se está à procura de informações sobre a influência da ação hormonal, quer agressiva, quer defensiva.

Em 2003, pesquisou-se a interferência do tabagismo e da atividade estrogênica sobre vários tipos de câncer, concluindo-se que mulheres sob longo tratamento hormonal, ainda que fumantes, tinham redução do câncer de boca e de esôfago, entre os digestivos, além de outros cânceres relacionados ao tabaco. Esse efeito ocorreu independentemente do tipo de tratamento hormonal e da quantidade de fumo.

O hepatocarcinoma também é mais prevalente em homens do que em mulheres. Estudando 219 mulheres com a doença contra 726 controles, foi observado que o risco de desenvolvê-la era inversamente proporcional ao número de gestações a termo e à idade da menopausa, demonstrando-se tendência à redução em mulheres submetidas por mais tempo ao tratamento hormonal. Embora a idade mais precoce da menarca, que reflete mais tempo de atuação estrogênica, não proteja, os autores concluem que, quanto maior a exposição aos estrogênios, maior a proteção em portadoras de anticorpos de superfície contra a hepatite B (antiHBsAg).

Um grupo de 63.090 mulheres norueguesas nascidas entre 1886 e 1928 foi seguido por mais de 38 anos e a relação do estabelecimento do câncer de pâncreas com fatores reprodutivos foi investigada, havendo 449 casos entre as idades de 50 e 89 anos. A idade de menopausa foi relacionada moderadamente, mas a amamentação prolongada foi inversamente proporcional ao risco. A magnitude dessas relações diminuiu com o aumento da idade, deixando de ser evidenciada a partir dos 80 anos. Independentemente do número de abortamentos, houve maior tendência a aumento do risco quando havia ao menos um abortamento. Os autores acreditam que ainda existem muitas questões pendentes e não excluem a influência de fatores hormonais, especialmente amamentação e gestação.

O câncer de pâncreas ocorre duas vezes mais em homens do que em mulheres e, naturalmente, imagina-se que os hormônios femininos sejam coadjuvantes nos limites à instalação da doença. Revendo a literatura já publicada de 371 artigos listados, 10 casos--controle e 5 estudos de coorte não foi possível estabelecer claramente essa influência e a conclusão é de que os fatores reprodutivos não se associam ao desenvolvimento da doença em mulheres.

## CONCLUSÃO

Vários tipos de câncer digestivo são mais prevalentes em homens do que em mulheres. Esse fato faz pressupor que a atividade dos hormônios femininos seja um fator no estabelecimento dessas doenças. Em alguns casos, os estudos permitem afirmar essa hipótese com alguma segurança, como no caso do câncer de estômago e, em especial, do câncer colorretal. Em outros casos, restam dúvidas ou mesmo não se confirma a hipótese de que a ação hormonal interfira de algum modo. Nesses casos, a menopausa, com o decréscimo do nível hormonal, é uma fase de agravamento do risco.

Assim, nos casos em que essa influência é confirmada, vale a pena prescrever tratamento hormonal após a menopausa, visando a diminuir a incidência desses tipos de câncer, especialmente em mulheres com propensão genética.

No restante dos casos, uma vez que não há certezas ou ao menos fortes indícios, não se justifica a prescrição hormonal visando a modificar a evolução do quadro neoplásico, especialmente quando se considera que não é um tratamento desprovido de riscos.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37:1-24.
2. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(16):2397-403.
3. Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5680-6.
4. Clendenen TV, Koenig KL, Shore RE, Levitz M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(1):275-81.
5. Corrao G, Zambon A, Conti V, LaVecchia C, Fornari C, Cesana G et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Annals of Oncology* 2008; 19:150-5.
6. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Staphopoulos V, Verweij P et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7):697-708.
7. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56(12):1671-7.
8. Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the Canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol* 2006; 16(12):908-16.



9. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 2008; 68(1):329-37.
10. Heuch I, Jacobsen BK, Albrektsen G, Kvåle G. Reproductive factors and pancreatic cancer risk: a Norwegian cohort study. *Br J Cancer* 2008; 98(1):189-93.
11. Hoffmeister M, Raum E, Winter J, Chang-Claude J, Brenner H. Hormone replacement therapy, body mass, and the risk of colorectal cancer among postmenopausal women from Germany. *Br J Cancer* 2007; 97(11):1486-92.
12. Kim SE, Shim KN, Jung SA, Yoo K, Moon IH. An association between obesity and the prevalence of colonic adenoma according to age and gender. *J Gastroenterol* 2007; 42(8):616-23.
13. LaVecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F, Decarli A. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer* 1994; 59(6):761-4.
14. LaVecchia C, Franceschi S. Reproductive factors and colon cancer. *Cancer causes Control* 1991; 2(3):193-200.
15. Mahipal A, Anderson KE, Limburg PJ, Folsom AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and subsite-specific colorectal cancer incidence in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10):1785-90.
16. Mai PL, Sullivan-Halley J, Ursin G, Stram DO, Deapen D, Villaluna D et al. Physical activity and colon cancer risk among women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3):517-25.
17. Murff HJ, Srubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Shyr Y, Ness RM et al. The interaction of age and replacement therapy on colon adenoma risk. *Cancer Detect Prev* 2007; 31(2):161-5.
18. Olsson H, Bladström A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):565-70.
19. Persson C, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Iwasaki M, Ye W et al. JPHC Study Group - Female reproductive factors and the risk of gastric cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHCStudy). *Eur J Cancer Prev* 2008; 17(4):345-53.
20. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335(7630):1134.
21. Rittenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10):2609-18.
22. Tanaka Y, Kato K, Mibu R, Uchida S, Asanoma K, Hashimoto K et al. Medroxyprogesterone acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle-related protein expression. *Menopause* 2008; 15(3):442-53.
23. Wahi MM, Shah M, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):103-11.



24. Wise LA, Rosenberg L, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Anthropometric risk factors for colorectal polyps in African-American women. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4):859-68.
25. Yang G, Shu XO, Li H, Chow WH, Cai H, Zhang X et al. Prospective cohort study of soy food intake and colorectal cancer risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(2):577-83.
26. Yu MW, Chang HC, Chang SC, Liaw YF, Lin SM, Liu CJ et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B- and C- related risk. *Hepatology* 2003; 38(6):1393-400.

## Questões

**1. No caso em questão, a influência de ordem genética se evidencia pelo fato de:**

- a. A irmã gêmea ser portadora do mesmo problema, assim como a mãe.
- b. A genética sempre deve ser considerada uma possibilidade nesses casos.
- c. A concomitância de casos na mesma família não foi mais que uma coincidência; portanto, a genética não interferiu no caso.
- d. Nunca se pode saber se a genética é um motivo importante, uma vez que fatores ambientais sempre contam.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. A paciente em discussão está sob tratamento hormonal há cerca de 10 anos. Essa prescrição:**

- a. É benéfica, porque evitará que tenha câncer.
- b. É prejudicial, porque aumentará o risco de outros problemas de saúde, como câncer de mama ou acidente vascular cerebral.
- c. Pode ser continuada, à medida que a paciente se sentir bem e seus dados clínicos comprovarem isso regularmente.
- d. Deveria ser interrompida imediatamente.
- e. Deveria ser modificada para outro esquema, como tibolona.

**3. Caso a paciente citada fosse histerectomizada, o esquema terapêutico deveria ser:**

- a. Somente com estrogênio.
- b. Mantido como está.
- c. Modificado para progestagênio com intervalos maiores (p.ex., trimestralmente).
- d. Modificado para a via transdérmica.
- e. Modificado para estrogênio por via vaginal.

Luiz Carlos Batista do Prado

## IDENTIFICAÇÃO

S.L., 74 anos de idade, branca, solteira, aposentada, natural e residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Alteração na mamografia de rotina.

**História pregressa da moléstia atual** Início há mais de 10 anos, faz mamografia anualmente. A mamografia realizada há cerca de 2 meses apresentou alteração suspeita de malignidade. Não notou qualquer modificação ou sintoma nas mamas. Não realiza rotineiramente o autoexame das mamas e não palpou nódulo mamário.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes mamários** Nega fluxo papilar, retrações, abaulamentos, ulcerações e desvios ou retrações da papila. Telarca por volta dos 12 anos de idade.

**Antecedentes urinários** NDN.

**Antecedentes intestinais** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças e cirurgias. Utiliza bisfosfonatos para tratamento de osteoporose há 5 anos. Nunca utilizou estrogênio ou progestagênio e não faz exercícios físicos.

**Antecedentes familiares** Nega câncer de mama, ovário e outros, inclusive de próstata.

**Antecedentes menstruais** Menarca ao redor dos 12 anos de idade e menopausa aos 52 anos de idade. Nega metrorragia desde a menopausa.

**Antecedentes sexuais** Não teve relação sexual.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada.
- Peso: 75 kg.
- Altura: 1,65 m.
- IMC: 27,22 kg/m<sup>2</sup>.
- Tireoide: Volume normal e sem nódulos.
- Coração: Bulhas rítmicas e normofonéticas.
- Pulmões: Murmúrio vesicular presente e sem ruídos adventícios.
- Abdome: Fígado e baço não palpados e ausência de tumor palpado.

### Ginecológico

- Mamas:
  - inspeção estática: Médio volume, pouco pendentes, simétricas e sem abaulamentos e retrações. Papilas planas e sem desvios, aréolas normopigmentadas;
  - inspeção dinâmica: Mobilidade simétrica bilateral, sem abaulamentos e retrações;
  - palpação: Tecido de consistência homogênea, exceto pela heterogeneidade nos quadrantes superiores e nódulos não palpados;
  - expressão papilar: Ausência de fluxo.
- Linfonodos regionais:
  - axilares: Linfonodos pequenos, móveis, elásticos e não aderidos entre si bilateralmente;
  - infra e supraclaviculares: Não palpados;
  - paraesternais: Não palpados.
- OGE: Normais para sexo e idade e hímen íntegro.
- OGI: Toque unidigital vaginal não realizado.



COMENTÁRIOS: IDADE, EXPECTATIVA DE VIDA E COMORBIDADE

Dados populacionais do Brasil, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) entre 1991 e 2007, mostram que a expectativa de vida ao nascer do brasileiro aumentou 5,5 anos, passando de 67 anos para 72,5 anos. Na cidade de São Paulo, por exemplo, a esperança de vida ao nascer, que era de 62,5 anos, em 1991, chegou a 74,2 anos, em 2007. Para a mulher paulistana, houve ganho de 5,5 anos, passando de 70,9 anos para 76,4 anos, superando a expectativa do homem.

Em relação à idade e à expectativa de vida da mulher brasileira, têm-se os seguintes dados (Tabela 1):

**Tabela 1** Expectativa de vida da mulher brasileira

Idade (anos)	Expectativa de vida (anos)
50	30,8
60	22,6
65	18,8
70	15,4
75	12,4
80	9,9

Atualmente, a participação relativa percentual da população por grupos de idade na população total para as pessoas com 55 anos de idade ou mais corresponde a 13,3%. Em 2020, corresponderá a 19,2% e, em 2050, a 36,7%. Para as faixas de idade inferior a 55 anos, esse percentual decrescerá, ou seja, somente a população acima de 55 anos de idade aumentará.

O Brasil caminha velozmente rumo a um perfil demográfico cada vez mais envelhecido. Atualmente, existem 24,7 idosos de 65 anos de idade ou mais para 100 crianças de 0 a 14 anos de idade; em 2050, existirão 172,7 idosos de 65 anos de idade ou mais para 100 crianças de 0 a 14 anos de idade. Desses idosos de hoje, as mulheres superam os homens em 5,5 milhões e, em 2050, essa diferença representará 7,5 milhões, ou seja, uma população basicamente de mulheres na pós-menopausa.

A incidência do câncer de mama para a população feminina aumenta proporcionalmente ao aumento da idade das mulheres. Com o envelhecimento dessa população, esses números crescerão ainda mais, indicando que uma parcela considerável das mulheres estará sujeita aos pesadelos da doença, do diagnóstico e dos tratamentos utilizados. Hoje, aproximadamente 50% dos cânceres de mama ocorrem nas mulheres acima de 65 anos de idade e 30% nas mulheres acima de 70 anos de idade. Na Holanda, para o ano de 2035, 65% dos novos cânceres de mama ocorrerão nas mulheres acima de 75 anos de idade.

A idade continua sendo um dos fatores de risco mais importantes. A paciente em questão, com 74 anos de idade antes do diagnóstico, apresentava risco para câncer de mama de 4,3% para os próximos 10 anos, bastante elevado considerando-se apenas a idade. Nas mulheres menopausadas que apresentam alta incidência de câncer de mama, deve-se utilizar uma política de saúde com campanhas de esclarecimento, alto nível de divulgação e informação e conscientização sobre a necessidade do diagnóstico precoce do câncer de mama.

Outro aspecto importante a ser considerado nessa paciente é a ausência de comorbidades. Com essa característica, sua expectativa de vida é por volta de 12 anos de idade e, como consequência, a terapêutica cirúrgica deve ser a usualmente empregada; assim, ela não pode ser subtratada, como ocorreu em cerca de 10% das pacientes em estudos que enfocaram esse aspecto. Além disso, deve merecer igual tratamento à reconstrução imediata da mama ou mesmo à simetrização da mama contralateral.

Nos últimos anos, houve um grande aumento na segurança dos procedimentos cirúrgicos, mesmo na vigência de doenças associadas, como diabete, hipertensão arterial, coronariopatias e outras doenças clínicas, possibilitando tratamentos à semelhança das mais jovens. Portanto, para a paciente deste caso, a terapêutica cirúrgica e adjuvante será a rotineiramente empregada no Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP.

O câncer de mama, à medida que a idade avança, é menos agressivo, com baixo índice de proliferação, ausência da expressão do p53, alta expressão dos receptores estrogênicos e progestagênicos e ausência da expressão do HER-2. Já a mortalidade específica por câncer de mama é maior nas mulheres com idade superior a 75 anos (5/1.000 mulheres com idade de 50 anos e 10/1.000 com idade de 75 anos). O pior prognóstico da mulher idosa é geralmente atribuído ao subtratamento, com consequente aumento da mortalidade. Esses e outros dados já mencionados reforçam a utilização de tratamentos igualmente empregado nas mulheres pré e pós-menopausadas, desde que não apresentem comorbidades que as coloquem em alto risco de morte decorrente da cirurgia ou da quimioterapia.

Além da análise das comorbidades, é necessário avaliar o estado funcional da paciente, uma vez que esses fatores são independentemente associados, com boa qualidade de vida e consequente melhor sobrevida global e câncer específico.



## MAMOGRAFIA DE RASTREAMENTO NA MULHER NA PÓS-MENOPAUSA

A paciente de 74 anos de idade realiza, há mais de 10 anos, mamografia de rastreamento. Todavia, esse procedimento não possui consenso na literatura, pois só há consenso dos benefícios deste procedimento nas mulheres acima de 69 anos de idade.

Nove ensaios controlados randomizados, incluindo mais de 650 mil mulheres com seguimento de 7 anos, foram conduzidos até o momento, e a análise desses estudos por metanálise demonstra redução da taxa de mortalidade de 34% em mulheres entre 50 e 69 anos de idade. Uma revisão sistemática de rastreamento mamográfico com 14 anos de seguimento demonstra risco relativo de mortalidade por câncer de mama de 0,78 (95% CI 0,7 a 0,87) para mulheres de 50 anos de idade ou mais e de 0,85 (95% CI 0,73 a 0,99) para mulheres entre 40 e 49 anos de idade.

Atualmente, ensaios controlados e randomizados em mulheres com 70 anos de idade ou mais são limitados. Somente 1 estudo inclui apenas 70 mulheres com até 74 anos de idade, o que invalida qualquer conclusão. Dois estudos holandeses de caso-controle encontraram, entre mulheres de 65 a 74 anos de idade, diminuição da taxa de mortalidade de 66% (95% CI 0,12 a 1,41) estatisticamente não significativa e o mesmo ocorre nas mulheres com aproximadamente 75 anos de idade.

A utilização da mamografia de rastreamento em mulheres com mais de 70 anos de idade deve ser analisada juntamente com a paciente, estimando os riscos e benefícios, a expectativa de vida e a existência de múltiplos problemas médicos. Inúmeros serviços realizam a mamografia de rastreamento em qualquer idade, desde que a expectativa de vida seja maior que 4 anos. Alguns complementam com o exame clínico das mamas, pela melhor detecção de tumor na mama lipossobstituída, apesar de os estudos não confirmarem qualquer modificação da mortalidade.

Alguns estudos demonstraram uma pequena diferença na taxa de detecção entre a mamografia digital e a convencional. O estudo DMIST, com quase 50 mil mulheres assintomáticas, demonstrou que a mamografia digital apresenta maior acurácia na mulher pré-menopausa, perimenopausa e naquelas com mamas densas.

Estudos randomizados estimaram que a mamografia detecta cerca de 75% do câncer de mama ao redor dos 40 anos de idade, com taxa de detecção de 90% entre 50 e 60 anos de idade. Um estudo de coorte prospectivo com 330 mil mulheres demonstrou sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 83 e 94% em mulheres entre 80 e 89 anos de idade e de 6 e 91% entre 40 e 44 anos de idade.

Dez estudos de caso-controle que analisam e comparam a densidade mamária maior que 75% à menor que 10% encontram risco relativo 4 estatisticamente significativo. O aumento da densidade mamária está correlacionado à idade jovem, ao baixo índice de massa corporal, ao uso de estrogênios e progestagênios e a fatores genéticos que explicam a maioria dessas variabilidades.

Em um subgrupo do estudo WHI com 413 mulheres na pós-menopausa que utilizaram estrogênio e progesterona ou placebo, a densidade mamária aumentou 6% no



primeiro ano no grupo tratado, contra decréscimo de 0,91% no grupo-placebo. Estudos de casos demonstram que a interrupção por 10 a 30 dias do estrogênio e progesterona resultou na melhora da densidade mamária em 35 de 47 pacientes estudadas, uma vez que o estudo longitudinal demonstrou aumento pronunciado da densidade mamária nas usuárias de estrogênio e progesterona quando comparadas às que usaram somente estrogênio.

As recomendações do Instituto Nacional do Câncer (INCA) são oferecer exame clínico e mamografia anual para mulheres entre 50 e 69 anos de idade e exame clínico anual das mamas para mulheres entre 40 e 49 anos de idade, além de mamografia para aquelas com risco aumentado (história familiar de mãe e irmã com câncer de mama na pré-menopausa ou história pregressa de hiperplasia atípica). Portanto, o INCA omite qualquer tipo de rastreamento para as mulheres com mais de 70 anos de idade, assim como a American Cancer Society, o American College of Radiology, o National Cancer Institute e o American College of Obstetrics and Gynecology, bem como outros institutos europeus menos conhecidos. Essas sociedades médicas citadas recomendam iniciar a mamografia de rastreamento com 40 anos de idade, época do início do climatério.

### **INTERROGATÓRIO SOBRE OS DIVERSOS APARELHOS E METÁSTASES**

Nos estádios iniciais (I e IIA), não devem ser utilizados exames de imagens para o rastreamento de metástases. Este papel é do interrogatório sobre os diversos aparelhos (ISDA), que avaliará os diferentes segmentos e órgãos.

O interrogatório deverá ser mais detalhado nos segmentos cefálico, osteoarticular e torácico, bem como nos pulmões e no fígado, por serem os órgãos mais afetados por metástases no câncer de mama.

No caso em questão, não foi relatado qualquer sintoma no ISDA e, consequentemente, foi permitido categorizar como M0 apenas clinicamente.

### **ANTECEDENTES E FATORES PROTETORES E DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA**

O antecedente familiar da paciente em questão não apresenta câncer de mama e ovário. Se sua mãe ou irmã fosse portadora de câncer de mama, seu risco relativo seria de 2,6.

Em relação ao antecedente pessoal, a não utilização de anticoncepcional oral e terapia hormonal com estrogênio e progesterona não modificou o risco. A idade da menarca entre 12 e 13 anos de idade também não modificou o risco, mas, se tivesse ocorrido antes dos 12 anos de idade, o risco relativo seria de 1,5 e, se a menopausa ocorresse após os 55 anos de idade, seria de 2. Como esses eventos ocorreram em época oportuna, seu risco não modificou.

A nuliparidade da paciente aumentou seu risco relativo em 2,5 vezes, considerado alto em comparação à mulher que teve seu primeiro filho aos 20 anos de idade ou menos.

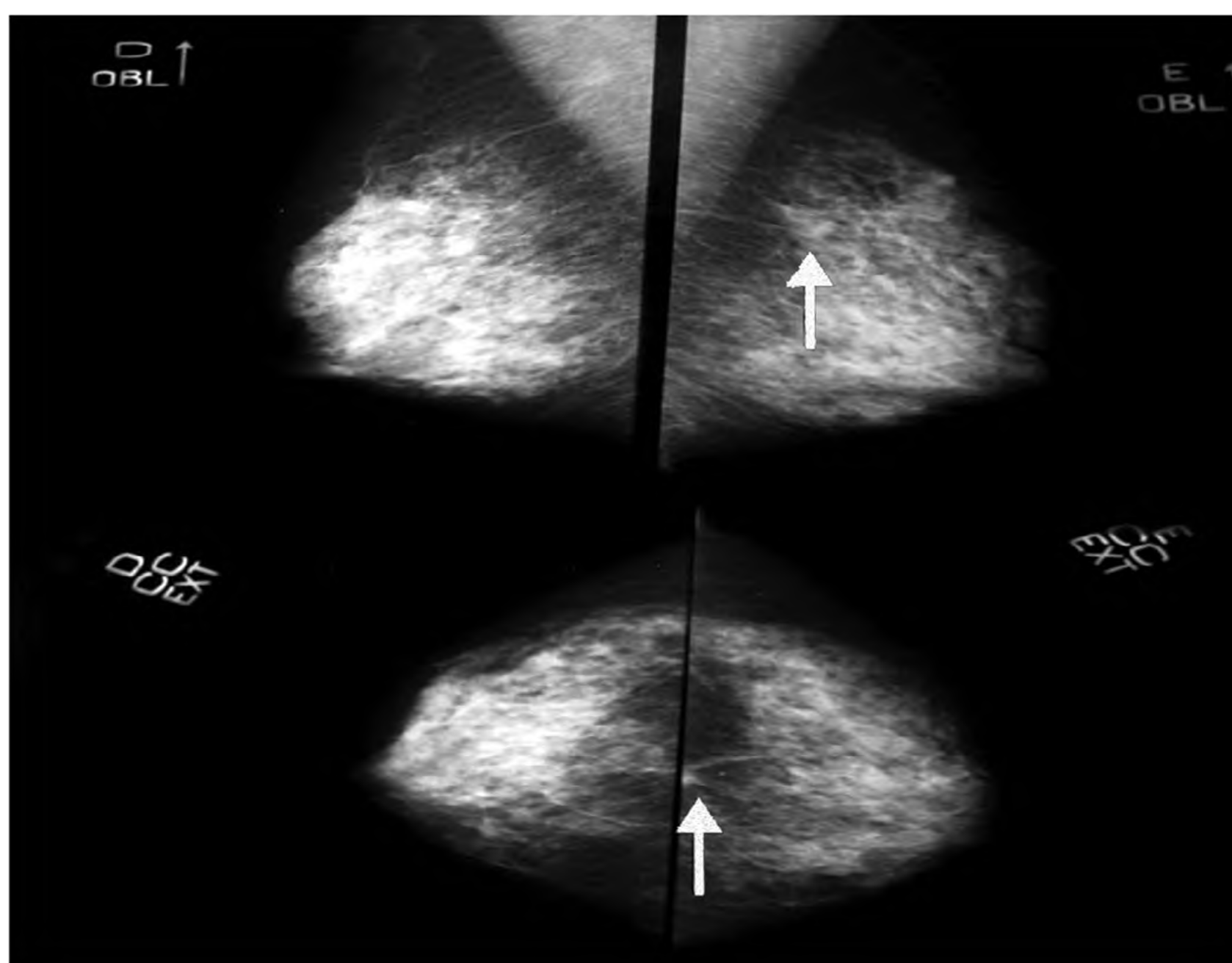
No antecedente da paciente, não foi encontrado qualquer fator protetor para o câncer de mama, como amamentar por mais de 16 meses (RR: 0,73), paridade com mais de cinco filhos (RR: 0,71), IMC menor do que 22,9 (RR: 0,63), exercícios recreativos (RR: 0,7) e ooforectomia antes dos 30 anos de idade (RR: 0,3).

Concluindo, somente a nuliparidade aumentaria o risco relativo para o câncer de mama nessa paciente.

A mamografia mostrou mamas heterogeneamente densas e presença de nódulo espiculado de 1 cm de diâmetro na junção dos quadrantes superiores (JQS) da mama esquerda, categoria BI-RADS® V (Figura 1).

No mesmo dia, foi realizada ultrassonografia da mama esquerda, verificando-se imagem nodular hipoeecogênica com limites imprecisos, irregular com atenuação do feixe sonoro posterior e halo ecogênico medindo 1,2 cm/0,7 cm localizado entre 11 e 12 horas (face do relógio), dista 5 cm da papila e 1,7 cm da pele, além de regiões axilares e claviculares sem particularidades, categoria BI-RADS® IV C (Figura 2).

Com os dados do exame clínico das mamas (tumor não palpado e axilas com linfonodos pequenos, móveis e elásticos), juntamente com a mamografia (tumor de 1 cm) e a ultrassonografia das mamas (tumor de 1,2 cm), além das regiões axilares sem linfonodos comprometidos e, finalmente, o ISDA com ausência de metástases, caracterizou-se o estadiamento clínico T1N0M0, estágio clínico IA16, considerado estágio inicial,



**Figura 1** Mamografia bilateral: as setas indicam o nódulo.



desde que o exame histológico do tumor demonstre carcinoma de mama, uma vez que a probabilidade de malignidade do BI-RADS® V é de 95%.

Para categorizar o T (diâmetro maior em cm do tumor), é válido o exame clínico e/ou o exame de imagens. Se houver grande discordância entre o exame clínico e o de imagem, devem-se somar os dois diâmetros e dividir por dois para obter a categoria T.

### BIÓPSIA DO TUMOR POR AGULHA OU BIÓPSIA CIRÚRGICA

A maioria dos serviços prefere o diagnóstico histológico inicial obtido por agulha grossa em decorrência de:

- Informação do diagnóstico histológico do carcinoma antes da cirurgia;
- Discussão da conduta do câncer de mama com a paciente;
- Abordagem do diagnóstico do câncer com a paciente antes da cirurgia;
- Informação da histologia do tumor pelo patologista antes do estudo cito-histológico intraoperatório (congelamento);
- Planejamento da reconstrução do defeito cirúrgico com o cirurgião plástico e a paciente;
- Planejamento e orientação para a paciente de outros procedimentos, como localização da lesão por radioisótopo e identificação do linfonodo sentinela;
- Melhor planejamento multidisciplinar com os especialistas (cirurgião, radiologista, médico nuclear, cirurgião plástico, oncologista clínico, radioterapeuta, psicologia e fisioterapeuta) juntamente com a paciente.



**Figura 2** Ultrassonografia da mama esquerda (nódulo entre às 11 e 12 h).



A biópsia cirúrgica diagnóstica do tumor nas lesões BI-RADS® V por processo de congelação é utilizada por alguns centros. Não existe qualquer estudo que compare as duas técnicas de biópsias, inclusive em razão da ansiedade da paciente em aguardar o diagnóstico após a biópsia cirúrgica. Estudo americano demonstra que a utilização da biópsia por trocarter (*core*) ao invés da biópsia cirúrgica diminui em 50% os custos financeiros e outros sete estudos demonstram 95% de concordância da biópsia por agulha grossa com a peça cirúrgica.

Em relação à biópsia aspirativa por agulha fina, que não diferencia o carcinoma invasor do *in situ*, os estudos demonstram que apenas nos tumores palpados a sensibilidade diagnóstica é comparável ao trocarter e que a especificidade foi maior pelo trocarter em qualquer tipo de tumor.

Um estudo de revisão sistemática publicado recentemente selecionou 15 estudos, sendo 3 prospectivos que demonstraram não haver aumento da recorrência local do possível deslocamento epitelial ocasionado pelas múltiplas biópsias realizadas pelo trocarter. Apenas um deles avaliou a sobrevida global, que não modifica com o uso da biópsia percutânea.

Pode-se concluir que, apesar de estudos limitados, a semente celular tumoral iatrogênica após a biópsia por agulha não aumenta a morbidade local, regional ou sistêmica.

### **BIÓPSIA POR TROCARTER OU BIÓPSIA ASSISTIDA A VÁCUO (MAMOTOMIA)**

Em revisão sistemática que incluiu 35 estudos, 12 destes com mamotomia ( $n = 5.119$ ) e outros 23 com trocarter ou *core biopsy* ( $n = 6.236$ ), nenhum deles incluiu ambos os procedimentos e todas as biópsias foram por estereotaxia, ou seja, nenhuma lesão identificada pela ultrassonografia e não palpada. O resultado demonstrou concordância estatística significativa com o resultado histológico cirúrgico em 97,3% pela mamotomia e 93,5% pela *core biopsy*. Esse estudo concluiu que o diagnóstico por mamotomia em lesão não identificada pela ultrassonografia apresentava baixa taxa de erro e subestimação. Portanto, em lesão identificada somente pela mamografia, o método de escolha para a realização da biópsia por agulha deve ser a mamotomia.

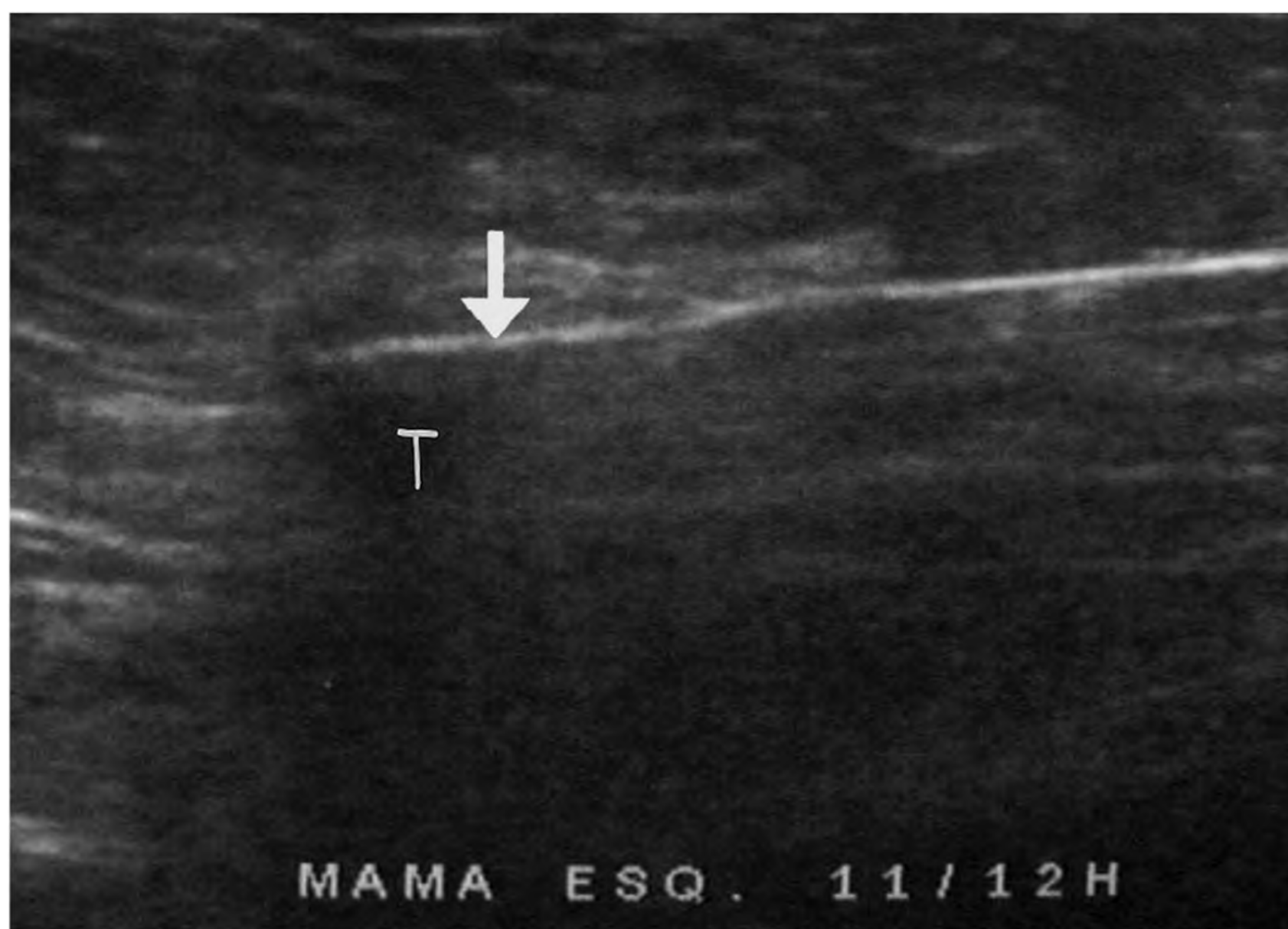
A biópsia por trocarter orientada por ultrassonografia (Figuras 3 e 4) tem sido utilizada em quase todos os tumores diagnosticados por esse método, independentemente de terem sido visualizados ou não na mamografia. A confirmação dessa conduta é decorrente do resultado do estudo de oito séries com 1.518 mulheres com câncer de mama, demonstrando sensibilidade de 96% no primeiro procedimento, o que prova que este é um procedimento rápido, seguro, de excelente acurácia e econômico.

A confirmação da agulha na lesão a ser biopsiada (Figura 4) é essencial, podendo, às vezes, indicar subjetivamente a periferia da lesão, principalmente em pequenos tumores (menores de 0,5 cm). Nesses casos, alguns serviços preferem utilizar a mamotomia ao invés do trocarter.





**Figura 3** Procedimento de biópsia por trocarer orientado pela ultrassonografia. 9



**Figura 4** Ultrassonografia da mama esquerda com o trocarer (seta) dentro do tumor (T).

As vantagens da biópsia pela ultrassonografia das mamas são a não irradiação ionizante, a fácil acessibilidade em todas as áreas da mama, a visualização em tempo real, as amostragens multidirecionais, o baixo custo e o grande conforto para a paciente.

Um estudo da Universidade de Yale, que comparou a biópsia dirigida pela ultrassonografia utilizando trocarter (14-gauge) ou mamotomia (11-gauge), concluiu que não há diferença significativa na taxa de erro, subestimação, complicações ou necessidade de segunda biópsia. Isto é, na lesão identificada pela ultrassonografia, deve-se utilizar o trocarter pelas vantagens anteriormente citadas.

### **Resultado anatomopatológico dos fragmentos do tumor obtidos pela biópsia por trocarter**

Neste caso, a lesão foi caracterizada como tumor pela ultrassonografia e a indicação da biópsia foi pelo trocarter, com orientação da agulha por meio de ultrassonografia (Figura 4).

O resultado do anatomopatológico demonstrou carcinoma lobular invasivo, padrão clássico, grau nuclear I, ausência de invasão angiolinfática e ausência de outras lesões associadas (Figura 5). Já o resultado da imuno-histoquímica demonstrou e-caderina negativa, receptor de estrogênio positivo, receptor para progesterona negativo e HER-2 negativo.

### **O PAPEL DA E-CADERINA NOS CARCINOMAS DA MAMA**

A e-caderina é uma glicoproteína transmembrana codificada pelo gene e-caderina localizado no cromossomo 16q22.1, cuja função é de grande importância tanto na adesividade celular quanto no desenvolvimento e na manutenção do fenótipo epitelial. Está em alta concentração na maioria dos tecidos epiteliais em nível de membrana celular, mas encontra-se diminuído ou ausente em vários carcinomas, incluindo o carcinoma lobular invasivo da mama. Também se encontra em altas concentrações no carcinoma ductal, seja invasivo ou *in situ*, dizendo-se, então, que a e-caderina é positiva.

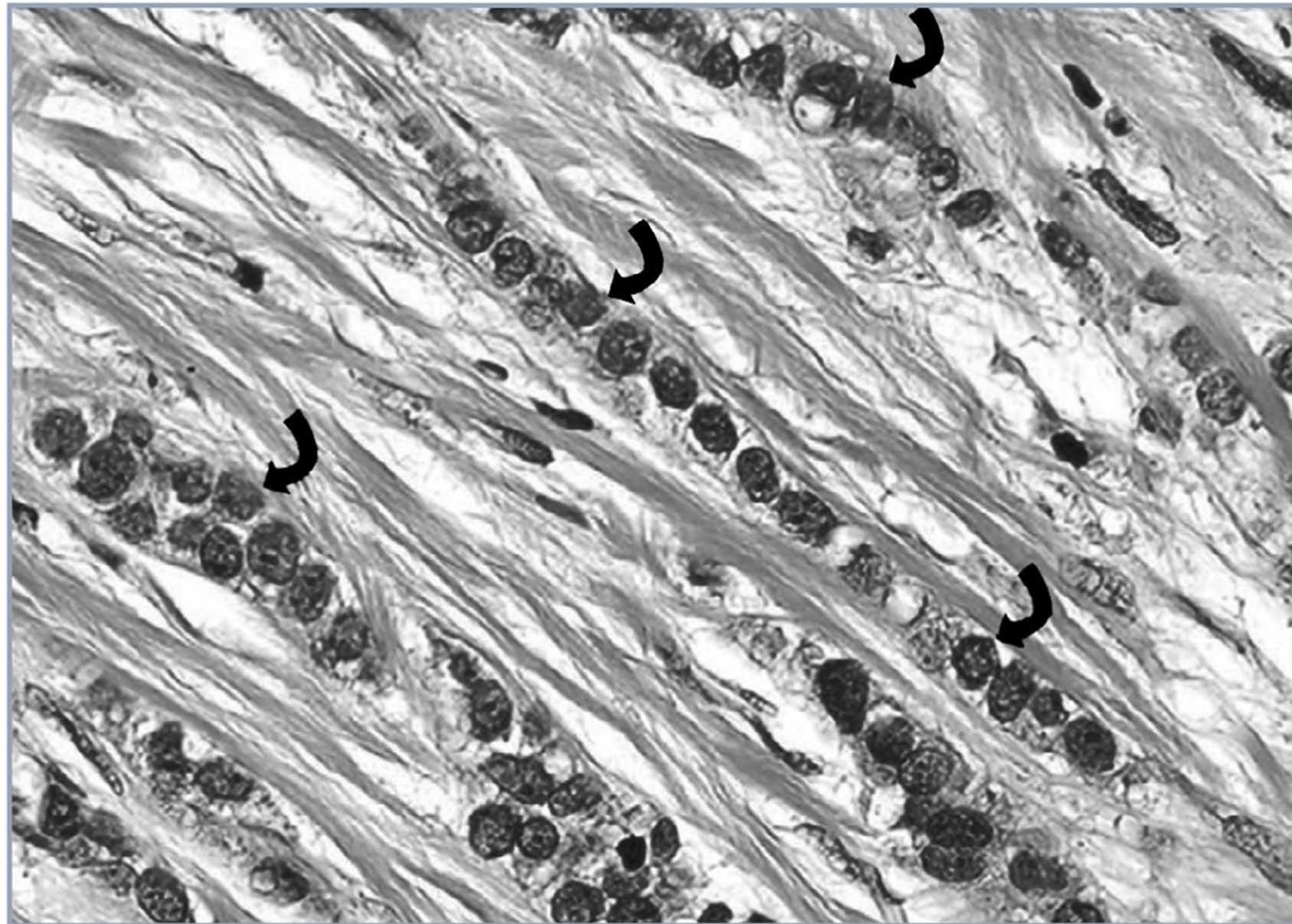
O carcinoma lobular invasivo é caracterizado pela proliferação de células pequenas, não coesivas (perda da e-caderina) e dispersas individualmente no tecido conectivo fibroso em fila indiana no estroma, frequentemente com padrão concêntrico ao redor dos ductos normais. Essa forma é denominada clássica e obrigatoriamente de baixo grau nuclear (Figura 5).

O carcinoma lobular representa 5 a 15% dos cânceres invasivos de mama. Durante os últimos 20 anos, sua incidência tem aumentado em mulheres após os 50 anos de idade, em decorrência do aumento do uso da terapia da reposição hormonal até 2003, atingindo cerca de 15% dos cânceres de mama. Isso foi demonstrado pela diminuição atual de sua incidência nas mulheres na pós-menopausa em virtude da grande diminuição da utilização da terapia de reposição hormonal.

### **Conduta terapêutica: cirúrgica**

Com diagnóstico de carcinoma lobular invasivo com padrão clássico, estágio inicial, paciente em bom estado geral e sem comorbidades, a escolha terapêutica foi cirúrgica.





**Figura 5** Microscopia do carcinoma lobular clássico com as células em fila indiana (setas) dispersas no tecido conectivo fibroso. 9

## EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS

Com 74 anos de idade, a paciente é considerada idosa, uma vez que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera idoso, em países em desenvolvimento, aquele que tem idade a partir de 60 anos. Assim, a adequada avaliação identificará e quantificará os possíveis fatores de riscos e tomará atitudes para corrigir e prevenir as complicações cirúrgicas.

Boa história clínica, exame físico e exames laboratoriais básicos podem prever os riscos pré-operatórios com segurança. O risco relacionado ao porte da cirurgia dado pela escala do American Heart Task Force – Perioperative Cardiovascular Evaluation Guidelines, que classifica as cirurgias da mama como de baixo risco, com risco cardíaco relatado menor que 1%. Já nas cirurgias prolongadas, com grande deslocamento de volume tecidual, o risco é maior que 5%.

O cálculo de risco anestésico da American Society of Anesthesiology (ASA) é um preditor de risco global muito utilizado, levando em consideração o risco de mortalidade geral de acordo com a idade e o estado da doença sistêmica associada. Assim, ASA P1 é paciente normal sem doença e ASA P2 é paciente com doença sistêmica leve ou moderada até ASA P6, em que a paciente apresenta morte cerebral e os órgãos serão removidos para doação.

Outras análises na mulher idosa são necessárias, como qualidade de vida que está relacionada à felicidade, ao bem-estar e à realização pessoal. A melhor avaliação envolve funcionalidade física, cognitiva, valores, autojulgamento, maneira de utilização do tempo, comportamento social, experiências, sentimentos e expectativas.



Existem instrumentos específicos para avaliar a qualidade de vida, sendo que um deles é o questionário desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde. A verificação do estado nutricional é primordial para identificar indivíduos em risco de desnutrição e, atualmente, existem diversos instrumentos para avaliar esse estado.

O Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo adota regras em relação à necessidade de avaliação clínica no pré-operatório para as cirurgias de médio e grande porte. Também são adotadas regras em relação à necessidade de exames pré-operatórios. Para mulheres com mais de 50 anos de idade, são solicitados eletrocardiograma (ECG), hemoglobina, hematócrito, coagulograma, ureia, creatinina, glicemia de jejum e radiografia de tórax.

### **Exames realizados na paciente**

- Radiografia de tórax (frente e perfil): Normal.
- Eletrocardiograma de repouso e esforço: Normal.
- Ecocardiograma com Doppler: Normal.
- Hemograma, coagulograma, ureia, creatinina e glicemia de jejum: Normais.
- Risco cirúrgico: Baixo.
- ASA P1.

Portanto, a paciente pode ser submetida a qualquer cirurgia da mama, uma vez que seu risco cardíaco é menor que 1%, exceto se a reconstrução for por tecido autógeno miocutâneo do retoabdominal (TRAM), que aumentará o risco cirúrgico para 5%.

### **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS MAMAS E MAMOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE TUMORES ADICIONAIS NO CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA**

Um recente estudo da Cleveland Clinic (NSABP-B39) acompanhou retrospectivamente 260 mulheres com idade média de 56 anos com câncer de mama no estágio inicial, utilizando exame clínico, mamografia, ressonância magnética e histologia cirúrgica. A ressonância magnética da mama identificou lesão oculta mamográfica sincrônica em 58%. A análise univariável demonstrou histologia lobular (18 *versus* 3%, p: 0,001), tumor T2 e estágio II associados à doença adicional ipsilateral. Nenhuma paciente acima de 70 anos de idade apresentou câncer sincrônico detectado pela ressonância magnética.

Alguns trabalhos semelhantes a este foram publicados e nenhum dos exames utilizados no pré-operatório demonstrou afetar a recorrência local e a sobrevida global das pacientes submetidas à cirurgia conservadora. Nas mamas lipossobstituídas, a utilização da magnificação mamográfica e da ultrassonografia demonstra alta acurácia na detecção de focos adicionais para a realização da cirurgia conservadora. Alguns estudos sugerem que a ressonância magnética deve ser utilizada como adjuvante para a identificação de multifocalidade e multicentricidade.



## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS MAMAS NO CARCINOMA LOBULAR INVASIVO

A ressonância magnética das mamas apresenta alta sensibilidade para o carcinoma lobular invasivo (95 a 98%), bem maior do que a mamografia e a ultrassonografia juntas. A utilização da ressonância magnética tem auxiliado na avaliação da extensão do carcinoma lobular invasivo quando a mamografia é inconclusiva, caracterizando como realce tumoral irregular ou espiculado. Entretanto, também é frequente o achado de realce assimétrico característico do carcinoma lobular invasivo.

A ressonância magnética avalia o diâmetro da lesão com precisão, embora possa ocorrer a subestimação ou supraestimação, ainda que inferior aos outros métodos.

A subestimação da lesão, diagnosticada como carcinoma lobular invasivo pela mamografia ou ultrassonografia, pode resultar em falha da cirurgia conservadora, mais reoperações e mais conversão em mastectomia, quando a ressonância magnética não é utilizada.

Um único estudo de revisão da literatura, que avaliou a utilização da extensão da doença pela ressonância magnética em mulheres com carcinoma lobular invasivo, demonstrou modificação da estratégia cirúrgica em 28%, das quais 88% foram julgadas necessárias com base na patologia cirúrgica.

Neste caso, em razão da idade de 74 anos da paciente, não foi realizada a ressonância magnética, ainda que sua utilização não fosse passível de crítica, em decorrência de a mamografia (Figura 1) se apresentar com densidade heterogeneamente densa (entre 50 e 75%), acarretando menor sensibilidade na detecção de multifocalidade e multicentricidade e na extensão do tumor, se a opção cirúrgica fosse conservadora, ou seja, se pudesse ser utilizada para estadiamento do tumor (T).

## RESUMO DO CASO

Paciente com 74 anos de idade, assintomática, exame clínico geral e das mamas normal, tumor não palpado em mamas de volume médio, mamografia com tumor espiculado de 1 cm e ultrassonografia das mamas com nódulo sólido com limites imprecisos, irregular, com 1,2 cm de diâmetro. Foi submetida à biópsia do nódulo por trocarter com diagnóstico de carcinoma lobular invasivo, padrão clássico, receptor estrogênico positivo e HER-2 negativo. Estádio clínico: T1CN0M0.

## TRATAMENTO CONSERVADOR DA MAMA E MASTECTOMIA TOTAL

Revisões e resumos da literatura encontraram seis ensaios randomizados e prospectivos que compararam mastectomia total com cirurgia conservadora seguida de radioterapia na mama restante, com acompanhamento de 20 anos nos estádios I e II. Demonstrou-se não haver diferença significativa na sobrevida global e livre de doença, quando comparados os dois tratamentos em qualquer desses ensaios, mesmo com taxa de recorrência lo-

cal de 3 a 20% na cirurgia conservadora e de 2 a 14% de recorrência na parede torácica na mastectomia total.

As recorrências locais e regionais após a cirurgia conservadora vêm decaindo gradativamente por inúmeras razões, como melhor qualidade da mamografia, utilização da ressonância magnética e melhor avaliação patológica na seleção das pacientes. Talvez, o fator mais importante dessa queda seja a utilização da terapia sistêmica combinada com radioterapia moderna. Estudos atuais encontram somente 5% de recidiva local após 10 anos de cirurgia conservadora, além de não haver aumento da incidência de câncer contralateral.

Múltiplos ensaios controlados e randomizados demonstram evidente equivalência da sobrevida global entre a mastectomia total e o tratamento cirúrgico conservador nos estádios iniciais do câncer de mama, independentemente da idade. Na paciente submetida a cirurgias conservadoras, a idade menor que 40 anos é importante fator de risco para a recorrência local. Estudos recentes encontram, em mulheres com idade menor que 40 anos, taxa de recorrência de 38% em 10 anos; enquanto a incidência do câncer contralateral é de 12%. Outros estudos, em mulheres com idade menor que 35 anos, encontram risco relativo ao redor de 9 vezes maior para desenvolver recorrência locorregional após a cirurgia conservadora do que nas pacientes com 60 anos de idade ou mais. Outros fatores considerados são: margem comprometida por neoplasia, presença de carcinoma ductal *in situ* extenso com alto grau e ausência de radioterapia após a cirurgia conservadora.

A cirurgia da mama é muito bem tolerada, principalmente as ressecções de tumor com margens livres, que apresentam taxa de mortalidade perioperatória menor que 1% em pacientes selecionadas.

### **Conduta cirúrgica para o tumor**

Conforme relatado anteriormente, a idade não é o maior fator de influência na morbidade e mortalidade cirúrgica, e sim a presença de comorbidades.

Não resta a menor dúvida de que, neste caso, o melhor tipo de cirurgia é a ressecção do tumor com margens livres, por se tratar de tumor de 1,2 cm em mama de volume médio. A retirada do tumor com margens livres não influencia a estética da mama restante, mas, caso isso ocorra, a mastectomia total deve ser a cirurgia escolhida.

### **BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA E DISSECÇÃO LINFONODAL AXILAR**

Atualmente, não há dúvidas de que o estudo dos linfonodos regionais da mama, principalmente o grupo dos linfonodos axilares, é um dos mais importantes fatores prognósticos e de seleção para a terapia adjuvante.

As sociedades de oncologia e mastologia com bom nível de evidência científica recomendam a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) como alternativa à dissecção linfo-



nodal axilar nas pacientes com carcinoma invasor de mama nos estádios iniciais (I e II) e linfonodos clinicamente não metastáticos na axila ipsilateral. A dissecação linfonodal axilar é reservada às pacientes com linfonodo axilar metastático clínica ou patologicamente comprometidos com células tumorais. Até o momento, nenhum estudo demonstrou melhor sobrevida nas pacientes submetidas à BLS quando comparadas à dissecação completa dos linfonodos axilares.

A taxa de identificação do linfonodo sentinela (LS), utilizando radiocoloide e corante, é menor na paciente com idade superior a 50 anos, demonstrada pelo único estudo randomizado com número suficiente de pacientes para prover informações definitivas, denominado NSABP-B3230, com taxa de sucesso na identificação do LS de 98,7% para pacientes com idade menor ou igual a 49 anos e de 96,6% para aquelas com idade superior a 50 anos (p: 0,0001).

Em relação à localização do tumor, a taxa de sucesso é de 98,3 e 94,6% (p: 0,001) para aqueles localizados nos quadrantes superolateral e superomedial, respectivamente, e a taxa de falso-negativo do LS é de 7,1% para as pacientes com idade inferior a 49 anos e de 11,2% para idade superior a 50 anos (p: 0,1). Nesse mesmo estudo, a taxa de identificação do LS não foi modificada pelo tamanho do tumor e nem pelo tipo de biópsia.

Em relação ao LS identificado fora da região axilar, a taxa de identificação é de 0,5% para a localização na cadeia mamária interna e de 0,3% em outros locais fora das cadeias regionais de drenagem das mamas.

### **Conduta cirúrgica linfonodal axilar**

Para este caso, não resta dúvida de que a melhor indicação na abordagem linfonodal axilar é a utilização da técnica da BLS, utilizando solução de radiocoloide isolado ou combinado com o corante no intraoperatório, preenchendo os requisitos da aplicabilidade dessa técnica por se tratar de tumor de 1,2 cm e linfonodos axilares não clinicamente metastáticos, ou seja, estágio I (T1N0M0), considerado estágio inicial.

### **Indicação cirúrgica final preconizada**

Ressecção do tumor com margens livres orientada pela sonda manual de captação de raios gama com injeção de solução de radiocoloide peritumoral orientada pela ultrassonografia da mama esquerda.

Biópsia do LS identificado na linfocintilografia da mama esquerda pela gama-câmara convencional após injeção de radiocoloide peritumoral (dia anterior à cirurgia) orientada pela *probe*.

Ambos os procedimentos serão estudados no intraoperatório pelo patologista, que avaliará a dimensão do tumor em centímetros, o comprometimento ou não das margens ressecadas e a presença ou não de células tumorais no linfonodo sentinela.



## Procedimentos médicos nucleares

### *Dia anterior à cirurgia*

- 10 horas: Foi injetado, orientada pela ultrassonografia da mama esquerda, 0,1 mL de solução do radiocoloide (dextran 70-Tc99m) peritumoral, distando 0,1 mm da borda anterior e 1,5 cm da pele.
- 15 horas: Foi realizada linfocintilografia da mama esquerda na gama-câmara convencional (Figura 6) que não identificou linfonodo nas cadeias linfonodais da mama esquerda. A linfocintilografia identificou um provável linfonodo intramamário (Figura 7) no quadrante superomedial da mama esquerda, o qual não está localizado na linha paraesternal. Portanto, esse linfonodo não era de nenhum grupo da mama interna.
- 17 horas: Foi realizada outra linfocintilografia da mama esquerda, com o objetivo de verificar se, após 2 horas do exame anterior, o radiocoloide migraria do local injetado peritumoral para qualquer linfonodo, em decorrência do maior tempo de fagocitose do radiocoloide pelos macrófagos do linfonodo, ocorrendo maior acúmulo do radiocoloide com consequente emissão de raios gama e identificação do mesmo na gama-câmara (Figura 6). O resultado foi idêntico ao exame anterior (Figura 7), ou seja, não foi identificado qualquer linfonodo nas cadeias linfonodais regionais das mamas.

Na etapa final da linfocintilografia mamária esquerda, o sítio de injeção e o linfonodo identificado no quadrante superomedial foram marcados na pele que os recobre com caneta dermatográfica apropriada. Foi marcado em verde (esfera) o sítio de injeção,



**Figura 6** Aparelho de gama-câmara convencional mostra a leitura da linfocintilografia no monitor. 



isto é, 1,5 cm abaixo desta marcação está localizado o tumor a ser extirpado e, em azul (X), foi marcado o linfonodo intramamário no quadrante superomedial da mama esquerda (Figura 8).

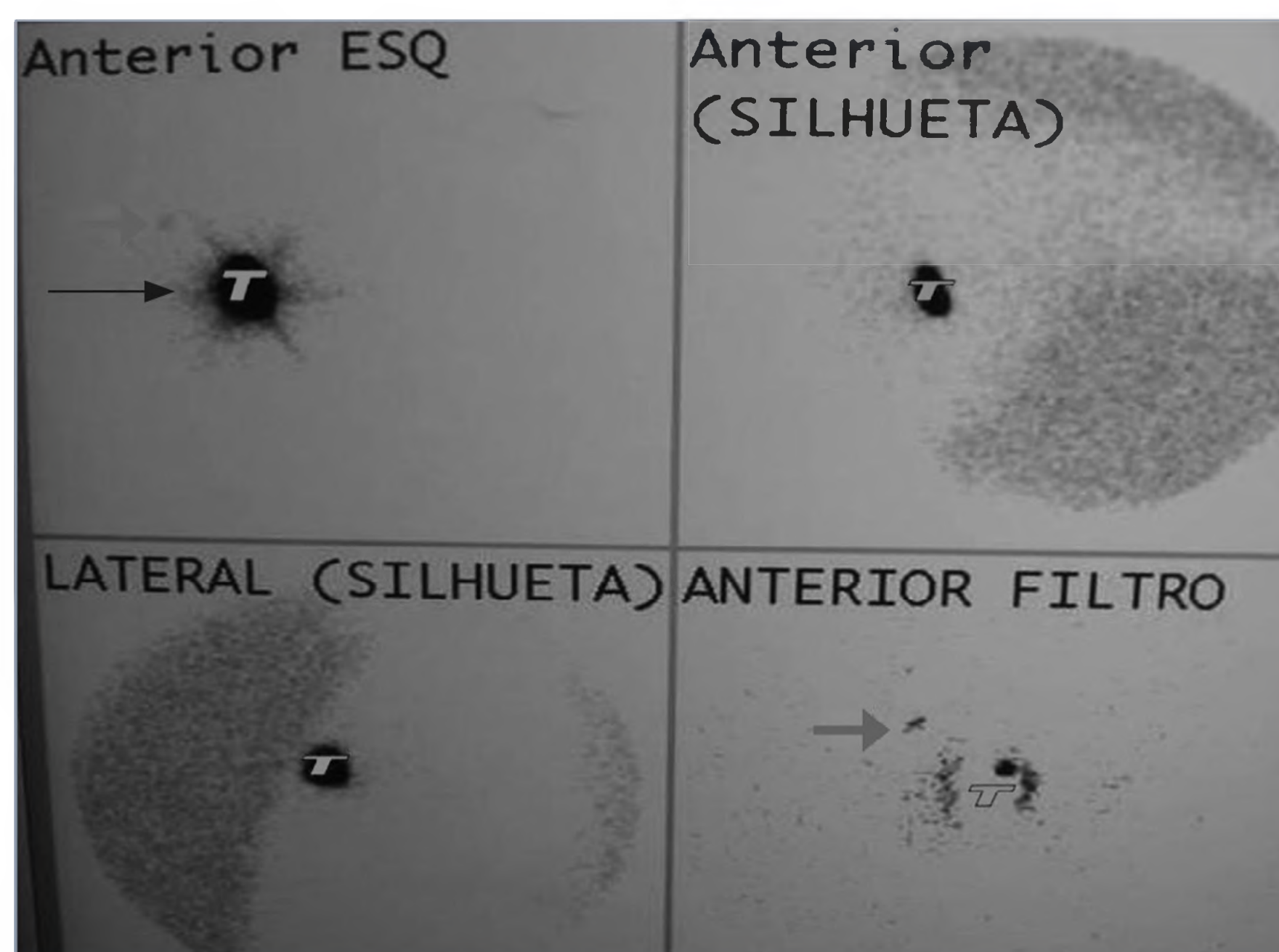
***Dia da cirurgia: sala cirúrgica antes da indução anestésica***

Verificou-se, com a utilização da *probe*, se os locais marcados na linfocintilografia emitiam raios gama. No linfonodo intramamário, localizado no quadrante superomedial marcado na pele, não houve captação (Figura 9) e, no ponto marcado em verde (esfera), que corresponde ao sítio tumoral, foi constatada emissão dos raios gama.

Ainda que a linfocintilografia pré-operatória da mama esquerda não identifique linfonodo na axila, é necessário verificar, no intraoperatório (22 horas após a injeção do radiocoloide), se algum linfonodo axilar emite raios gama (linfocintilografia intraoperatória). Nesse caso, a *probe* constatou emissão de raios gama por um linfonodo marcado na projeção anterior da pele e lateralmente pela *probe* (Figura 10).

**LINFOCINTILOGRAFIA MAMÁRIA PELA GAMA-CÂMARA E PELA *PROBE***

Cerca de 30% dos linfonodos sentinela não identificados pela gama-câmara convencional são identificados no intraoperatório pela *probe* em decorrência da lenta e contínua fagocitose pelos macrófagos, necessitando de maior intervalo entre a injeção e a análise



**Figura 7** Chapa da linfocintilografia da mama esquerda mostra o linfonodo intramamário no quadrante superomedial (setas) e o sítio de injeção peritumoral (T).



**Figura 8** Lesões emissoras de raios gama marcadas na pele: peritumoral (verde) e linfonodo no quadrante superomedial (X). ⑥



**Figura 9** Verificação com a *probe* (seta) da emissão de raios gama pelo linfonodo intramamário. ⑥



da emissão de raios gama pelos aparelhos mencionados. A *probe* apresenta maior sensibilidade na detecção do LS axilar comparativamente à gama-câmara, por ser colocado muito próximo do LS (Figura 10) e a gama-câmara (Figura 6) a uma distância maior entre a placa detectora de raios gama e o LS axilar.

Os dois métodos de detecção de raios gama, a gama-câmara e a *probe*, devem ser utilizados em todas as cirurgias para identificar o LS, independentemente do resultado de cada um deles separadamente.

### **Diagnóstico final da linfocintilografia intraoperatória da mama esquerda pela *probe* (Figura 11)**

- Sítio de injeção peritumoral: Captante.
- Linfonodo intramamário no quadrante superomedial: Não captante.
- Linfonodo sentinela axilar: Captante.


### **Planejamento cirúrgico para a biópsia do linfonodo sentinela**

Biópsia do linfonodo sentinela pela *probe* combinada com o corante.

### **IDENTIFICAÇÃO DO LS PELO RADIOCOLOIDE E/OU CORANTE**

Uma revisão sistemática de 69 estudos demonstra que a taxa de falso-negativo quando se utiliza o corante e o radiocoloide combinados e comparados a cada um deles isoladamente é de 7 e 9,9% (p: 0,07), respectivamente. Nesses estudos, a maior taxa de sucesso na identificação do LS é quando se utilizam o corante e o radiocoloide concomitantemente. Alguns estudos demonstram que o radiocoloide identifica melhor o LS que o corante em decorrência do aumento da experiência cirúrgica, tornando o benefício adicional do co-



**Figura 10** Verificação com a *probe* da emissão de raios gama pelo linfonodo axilar. Marcação na projeção anterior (seta) e lateral pela ponta da *probe*. 



**Figura 11** Marcação final da linfocintilografia intraoperatória com a *probe*.

Sítio de injeção peritumoral (esfera verde) e linfonodo sentinela axilar (seta). ☞

rante muito baixo, de aproximadamente 2 a 3%. Portanto, não há consenso universal sobre qual técnica identifica melhor o LS.

A maioria dos cirurgiões tem utilizado a técnica combinada e os consensos têm orientado que o melhor método é aquele em que o cirurgião está habituado, de modo que, desta experiência, alcance uma alta taxa de identificação do LS ao redor de 97%, e taxa de falso-negativo menor do que 5%.

Finalmente, o grande benefício da BLS é a redução significativa da morbidade do braço ipsilateral e a melhor qualidade de vida comparada à dissecação axilar.

### Conduta final para a biópsia do LS

Neste caso, optou-se pelo método combinado, utilizando o corante denominado de azul patente no volume de 2 mL injetado na região peritumoral da mesma maneira do radiocoloide (Figura 12).

Após a injeção do corante, foi colocada uma bolsa de soro morno sobre o sítio de injeção (Figura 13) e feita uma massagem delicada durante 5 minutos para auxiliar a migração do corante para o linfonodo sentinela axilar.

Quando se utiliza o corante, a biópsia do LS axilar deve ser realizada imediatamente, em virtude da migração rápida do corante para o LS.

Para a biópsia do LS, foi realizada incisão axilar esquerda e dissecação com tesoura para visualizar o canal linfático aferente (Figura 14) do LS que também estava corado de azul. O LS identificado pelo corante emitiu radiações captadas pela *probe* (Figura 15), ou seja, o LS foi identificado pelos dois métodos combinados (Figuras 14 e 15) e pela consequente retirada cirúrgica com verificação ex-vivo pela *probe* da emissão de raios gama demonstrados no visor do aparelho receptor pelo número 671 (Figura 16).





**Figura 12** Injeção peritumoral do corante azul patente. 9



**Figura 13** Massagem com bolsa de soro sobre o sítio de injeção peritumoral. 9



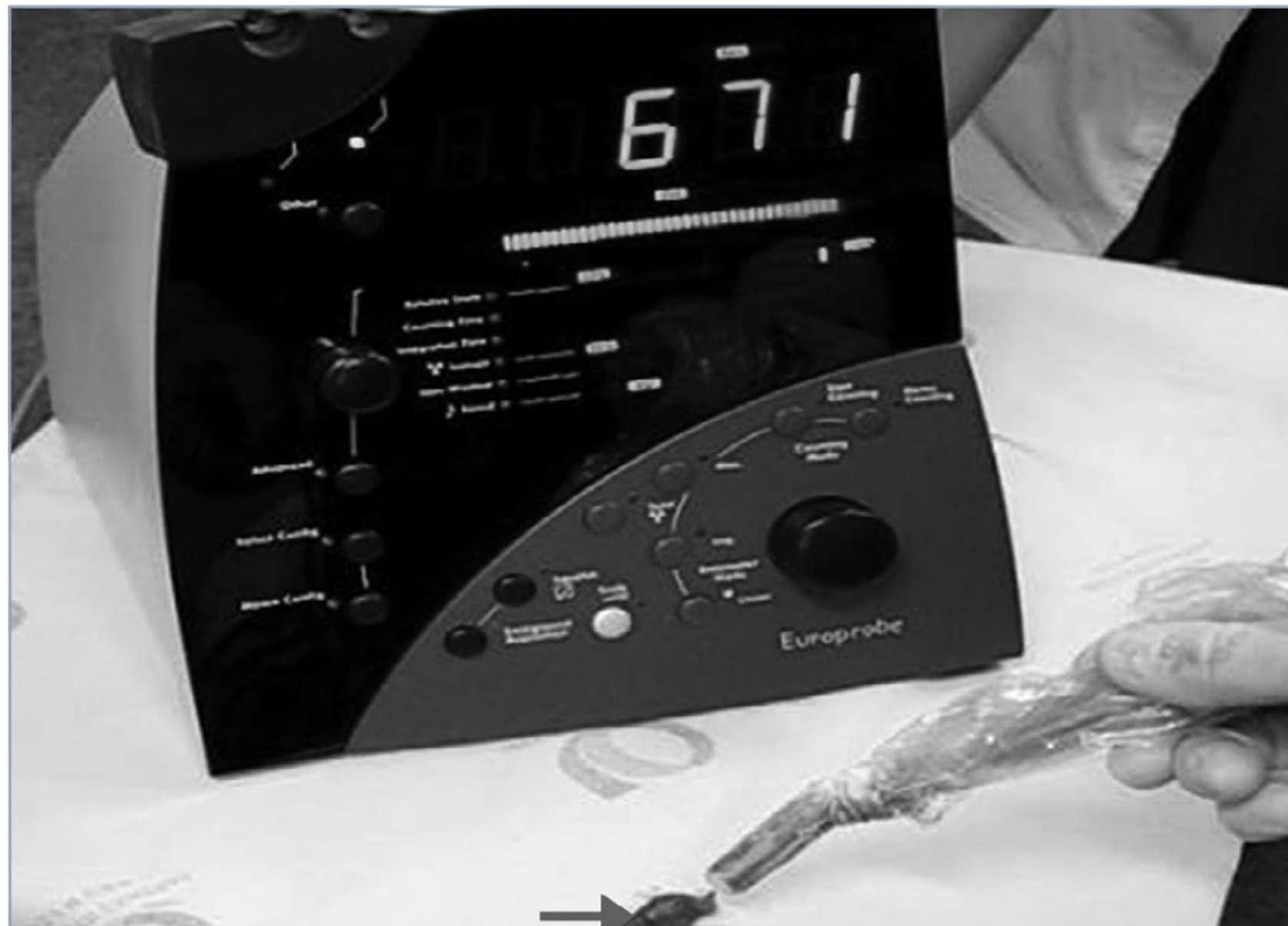
**Figura 14** Visualização em azul do canal deferente (seta) e do LS. ☞



**Figura 15** Verificação do LS (seta) pela *probe* enluvada. ☞

O LS foi extirpado rente à cápsula (Figura 16), uma vez que não é necessária a retirada de tecido gorduroso adjacente, tornando essa ampliação desnecessária e podendo acarretar a secção de nervos intercostais, ocasionando parestesia na porção medial do braço operado e outras morbidades. O LS retirado foi enviado para estudo citopatológico intraoperatório para verificar a presença ou não de células tumorais (Figura 16).





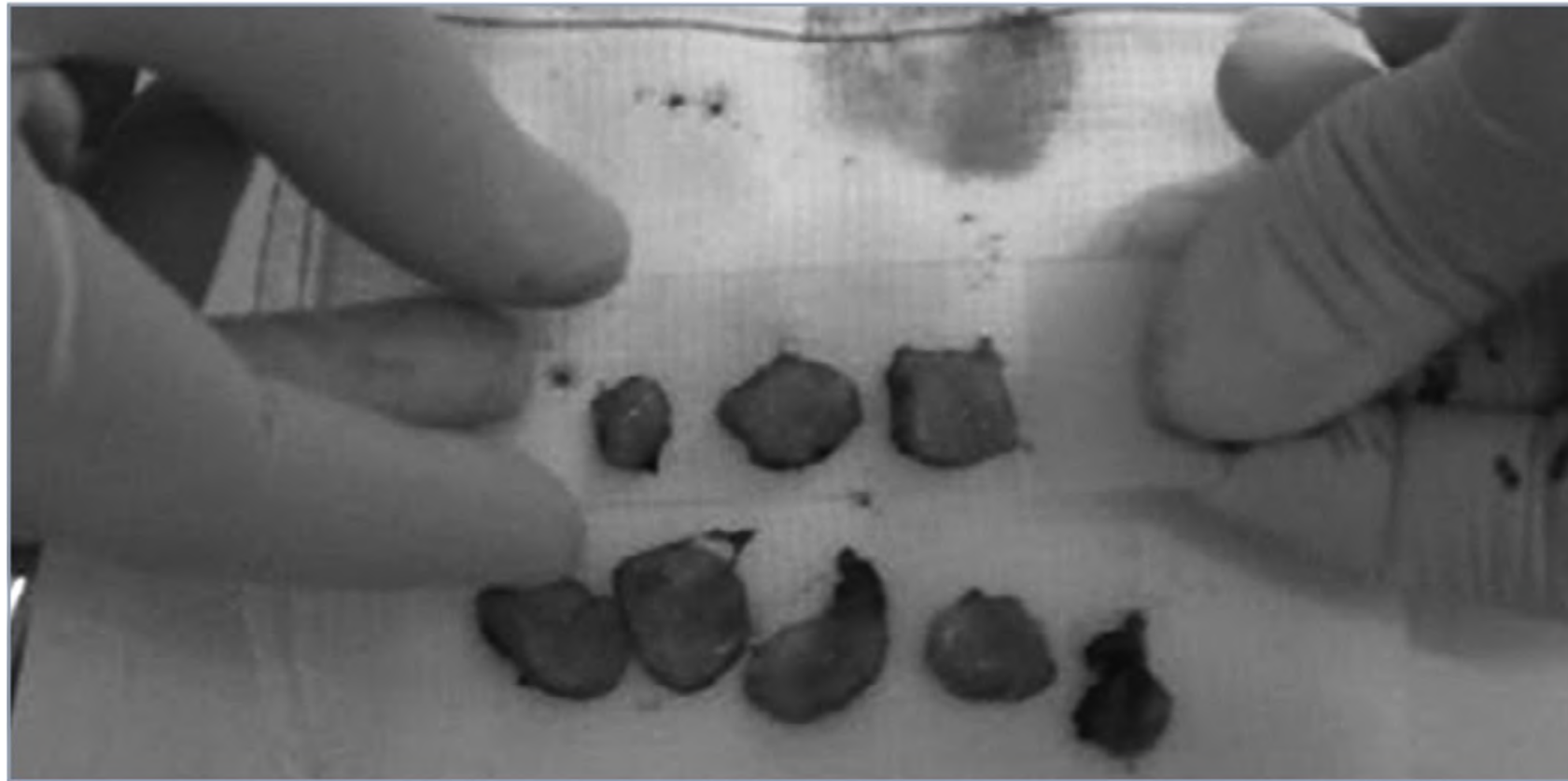
**Figura 16** Confirmação do LS pela *probe* após retirada cirúrgica. 

### MÉTODOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO DO LS NO INTRAOPERATÓRIO

Atualmente, existem três métodos cito-histológicos na avaliação do LS no intraoperatório: citológico, histológico por congelação e imuno-histoquímico rápido. Não existe padronização, de modo que cada serviço utiliza o método que o patologista está afeito, ou seja, o cirurgião deixa o patologista escolher o método para análise intraoperatória do LS.

No serviço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, utiliza-se o método citológico, muito utilizado no Brasil, que consiste em seções do linfonodo com bisturi paralelamente ao plano transversal em relação ao hilo a cada 1,5 cm (Figura 17). Todas as superfícies de corte são examinadas à macroscopia e raspadas com a lâmina do bisturi ou prensadas contra as lâmina (*imprint*) (Figura 17), estendendo o material obtido em lâminas de vidro e fixando-o com álcool absoluto por 5 segundos, corando-o, a seguir, pela técnica da hematoxilina-eosina simplificada e estudando-o na microscopia óptica.

Após o resultado citológico intraoperatório, o LS será estudado no laboratório, incluído em parafina e submetido a cortes com espessura de 50 mcm, até desbastar todo o linfonodo. As lâminas são coradas pela técnica da hematoxilina-eosina e uma delas é preparada com silano, para eventual estudo imuno-histoquímico, quando a análise histológica pela hematoxilina-eosina for duvidosa quanto à presença de células epiteliais.



**Figura 17** LS seccionado e *imprint* das faces. 

### Resultado do estudo citológico do LS

O resultado intraoperatório, neste caso, foi de ausência de células tumorais no LS, ou seja, não metastático e categorizado como pN0(LS-).

### Planejamento cirúrgico do tumor

Foi feita ressecção do tumor com margens livres guiada pela *probe* após injeção do radiocoloide peritumoral orientada por ultrassonografia da mama esquerda.

Foi utilizada incisão circular de 2 cm de diâmetro na pele que recobre o tumor (Figura 18) e decorticação do subcutâneo, além de projeção e retirada do tumor com margens guiadas pela *probe*. Na Figura 19, a *probe* está direcionada para o sítio de injeção do radiocoloide frente à borda anterior, ou seja, 1 mm abaixo está localizado o tumor de 1,2 cm de diâmetro que foi ressecado, incluindo margens de 1 cm ao redor do tumor. O espécime cirúrgico retirado foi marcado com fios de *nylon* nas diferentes margens para orientar o patologista, enquanto o espécime com as margens marcadas foi enviado para estudo cito-histológico intraoperatório.

A *probe* foi introduzida pela incisão da ressecção tumoral (Figura 20) em direção ao provável linfonodo localizado no quadrante superolateral identificado na linfocintilografia pré-operatória, não sendo confirmado pela ausência de emissão de raios gama.





**Figura 18** Incisão circular na pele que recobre o tumor (seta) e incisão axilar coberta com gaze. ☞



**Figura 19** Verificação com a *probe* enluvada da retirada do sítio da injeção juntamente com o tumor. ☞



**Figura 20** Probe introduzida pela incisão do tumor para verificar emissão de raios gama pelo linfonodo intramamário (seta). 9

### Resultado cito-histológico intraoperatório

- Citologia do LS: negativa para células neoplásicas.
- Cito-histológico do tumor com margens: Tumor de 1 cm com histologia de carcinoma lobular invasivo, padrão clássico (Figura 5) e margens livres de neoplasia, sendo a superior a mais próxima do tumor, com cerca de 0,5 cm de distância, a qual foi ampliada cirurgicamente e continuou livre de células neoplásicas.

Frente a esses resultados de margens livres de neoplasia e LS negativo para células neoplásicas, as cavidades cirúrgicas (Figura 21) foram aproximadas e as incisões da pele suturadas. Normalmente, é colocado um dreno de penrose número 1 somente na cavidade tumoral, exteriorizando-o por contra-abertura e retirando-o no dia seguinte, na alta hospitalar.

### Resultado final do exame histopatológico

- Carcinoma lobular invasivo, padrão clássico, grau nuclear I (Figura 5) associado a carcinoma lobular *in situ* com grau nuclear II.
- Neoplasia com 1 cm de diâmetro no maior eixo.
- Invasão angiolinfática ausente.
- Margens cirúrgicas livres.
- Linfonodo sentinela negativo para células metastáticas.
- Lesões associadas: Hiperplasia ductal sem atipias e microcalcificações basofílicas.





**Figura 21** Resultado final das incisões. 

### Tratamento adjuvante

A quimioterapia não foi utilizada em razão de o tumor ter 1 cm de diâmetro, baixo grau histológico, outros bons fatores prognósticos histológicos e clínicos e alta taxa de positividade do receptor do estrogênio (maior de 90%) e da progesterona (maior de 80%). Assim, foi instituído apenas o tratamento de bloqueio da ação estrogênica, utilizando o inibidor da aromatase.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. American Joint Committee on Câncer. AJCC Cancer Staging Manual. 6.ed. Nova York: Springer, 2002.
2. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have a breast? The screening clinical breast examination: should it be done? JAMA 1999; 282:1270.
3. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003; 21:3580.
4. Boyd N, Rommens M, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. The Lancet 2005; 6:798.

5. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM et al. Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138:168.
6. Clemons M, Goss P. Estrogens and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:276.
7. Fahbach K, Sledg I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:63.
8. Fentiman IS. Breast cancer in young and elderly women. In: Fentiman IS. *Detection and treatment of breast cancer*. 2.ed. Londres: Martins Dunitz, 1998.
9. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:1672.
10. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001877.
11. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:1.
12. Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, Smorenburg CH. Breast cancer in the elderly: retrospective study on diagnosis and treatment. *The Breast J* 2009; 15:26.
13. Huston TL, Simmons RM. Review: locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 2005; 189:229.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Acessado em: 27/11/2008.
15. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br).
16. Krag DN, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node negative breast cancer result from NSABP B32 randomised phase III trial. *Lancet* 2007; 10881.
17. Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population breast cohort of women  $\geq$  65 years. *Br J Cancer* 2007; 96(8):1197.
18. Liberman L, Faths MC, Dershaw DD, Bonaccio E, Abramson AF, Cohen MA et al. Impact of stereotaxic core breast biopsy on cost of diagnosis. *Radiology* 1995; 195:633.
19. Liebens F, Carly B, Cusumano P, Van Beveren M, Beier B, Fastrez M et al. Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review. *Maturitas* 2009; 62(2):113-23.
20. Mann RM, Yvonne LH, Blickman JG. MRI compared to conventional diagnostic work-up in detection and evolution of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Ca Res Treat* 2008; 107:1.
21. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, Ash AS, Schwartz M, Marwill SL et al. Mammography use breast cancer stage at diagnosis and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1226.



22. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED et al. Estrogen plus progestin use and mammographic density in postmenopausal women. WHI randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1366.
23. Morrow M, Harris JR, American College of Radiology. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007; 205(2):362-76.
24. Passo IP, Rossini RCC. Medicina perioperatória avaliação pré-anestésica. *Prática Hospitalar* 2005; 38:69.
25. Philpotts LE, Hooley RJ. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *Am J Roentgenol* 2003; 180:347.
26. Pisano ED, Hendrick RE. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246:376.
27. Sitta MC, Machado AN. Avaliação perioperatória. *Geriantria e Gerotologia* 2008; 2:45.
28. Tavassoli FA, Devilee P. Tumor of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2003.
29. Tendulkar RD, Chellman JM, Rybicki LA, Rim A, Kotwal A, Macklis R et al. Preoperative breast magnetic resonance imaging in early breast cancer: implications for partial breast irradiation. *Cancer* 2009; 115(8):1621-30.
30. Van Duynhoven FJ, Peeters PH, Warren RM, Bingham SA, van Noord PA, Monninkhof EM et al. Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic densit. *J Clin Oncol* 2007; 25:1323.
31. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry report of WHO Expert Committee. Genova: WHO, 1995.

## Questões

**1. São fatores de risco para câncer de mama, exceto:**

- a. Histórico familiar de câncer mamário.
- b. Histórico de terapia hormonal na pós-menopausa.
- c. Menopausa tardia.
- d. Amenorreia no período de amamentação por mais de 6 meses.
- e. Hiperplasia ductal atípica.

**2. O que é e-caderina?**

- a. Glicoproteína transmembrana envolvida na adesividade celular.
- b. Glicosaminoglicano envolvido na hidratação estromal.
- c. Proteína sanguínea relacionada com o sistema de coagulação.
- d. Glicoproteína específica do osso relacionado com reabsorção óssea.
- e. Proteína envolvida com a hidratação e nutrição das células.

**3. São procedimentos para diagnóstico de tumor não palpável mamário, exceto:**

- a. Ressonância magnética das mamas.
- b. Ultrassonografia mamária.
- c. Mamografia bilateral.
- d. "Purech" da lesão mamária pelo exame clínico.
- e. Biópsia estereotóxica da lesão pela mamografia.





## SEÇÃO 6

# Doenças do Trato Genital Inferior

**COORDENAÇÃO  
MARICY TACLA**





# Micropapilomatose Vulvar

C A S O 60

Cristiane Lima Roa

Maricy Tacla

Suzana de Miranda Gomes Pizani

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.C.L., 20 anos de idade, branca, solteira, professora, natural e residente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** “Bolinhas” em vulva, observadas pelo médico há 1 mês.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que, há 1 mês, em exame ginecológico de rotina, o médico examinador observou lesões tipo papilas em face interna dos pequenos lábios.

Nega corrimento e alterações intestinais ou urinárias.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 15 anos de idade e ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 16 anos de idade, vida sexual ativa.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Método anticoncepcional** Preservativo.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Abdome: Plano, flácido, DB negativo.

### Ginecológico

- Inspeção vulvar: Papilas múltiplas, simétricas, hipertróficas, com superfície lisa e regular em face interna dos pequenos lábios direito e esquerdo. Após ácido acético 5%, apresentou acetobranqueamento uniforme e discreto (Figura 1).
- Especular: Colo epitelizado.
- Toque: Colo fibroelástico, indolor à mobilização, útero em AVF, tamanho normal, anexos livres.


## EXAMES COMPLEMENTARES

- Citologia oncológica: Satisfatória, escamoso, glandular, dentro dos limites da normalidade no material examinado.
- Secreção vaginal: Pesquisa de fungos e tricomonas negativos, bacterioscopia (Nugent 1).

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Micropapilomatose labial.
- Vulvovaginite.
- Condiloma acuminado.



**Figura 1** Exame ginecológico. Foto mostra micropapilomatose em introito vaginal (setas). 

**Diagnóstico sintromico**

- Alteração epitelial não neoplásica vulvar.

**Diagnóstico diferencial**

- Vulvovaginite.
- Condiloma acuminado.
- Dermatite de contato.
- Doença de Fox-Fordyce.

**Diagnóstico etiológico**

- Micropapilomatose labial.

**TRATAMENTO**

Observação e orientação.

**MICROPAPILOMATOSE LABIAL, VESTIBULAR OU VULVAR****Conceito**

A micropapilomatose labial é uma variante anatômica do revestimento vestibular, constituída por projeções papilares simétricas situadas em todo o vestíbulo ou em parte dele, podendo se estender até o terço inferior da vagina. A principal localização constitui a face interna dos pequenos lábios.

**Etiopatogenia**

Segundo De Palo, a micropapilomatose labial é uma entidade clínica na qual a origem e o significado são controversos. A papilomatose vestibular pode ser dividida em três formas:

- Variante anatômica fisiológica da arquitetura vestibular.
- Hipertrofia reativa à flogose de agentes não virais.
- Infecção por HPV.

A infecção por HPV ocasionando micropapilas pode ser distinta em duas entidades:

- Sintomática: Prurido vulvar, ardor, dispareunia, desenvolvimento progressivo das papilas.
- Assintomática: Não progressiva.

**Diagnóstico**

O diagnóstico é feito por anamnese, exame físico, vulvoscopia e, em casos duvidosos, captura híbrida e/ou histologia.

Em situações em que há associação com vulvovaginites, pode-se solicitar exame da secreção vaginal (bacterioscopia e pesquisa de fungos e tricomonas). A pesquisa para clamídia é realizada por meio da análise da secreção endocervical e uretral.



Cabe ressaltar que, nas lesões subclínicas vulvares por HPV, o diagnóstico deve ser feito pela histologia, pois a micropapilomatose vulvar pode, em alguns casos, ser idêntica à condilomatose micropapilar. Todavia, trata-se de uma condição fisiológica ou secundária às vulvovaginites comuns.

### **Diagnóstico diferencial final**

- Condiloma acuminado.
- Vulvovaginite.
- Dermatite de contato.

### **COMENTÁRIOS**

O principal diagnóstico diferencial é feito com lesões vulvares HPV induzidas. Os condilomas iniciais que aparecem no introito e na face interna dos pequenos lábios devem ser diferenciados da micropapilomatose não HPV.

A micropapilomatose labial apresenta pequenas papilas em forma de digitações bem individualizadas, com um vaso central regular, superfície lisa e sem tendência a confluir. Esse aspecto difere dos condilomas, em que as papilas estão agrupadas de forma e tamanho variáveis, com superfície e vasos irregulares em tamanho, forma e direção.

Por se tratar de uma condição fisiológica, não há tratamento. Assim, o médico deve acalmar a paciente e não criar ansiedade indevida.

É importante ter conhecimento anatômico vulvar para diferenciar situações arquiteturais fisiológicas de patológicas, como no caso da micropapilomatose labial ou vestibular.

### **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Naed P. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Freitas F (ed.). Rotina em ginecologia. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
2. Parellada CI, Pereyra EAG, Chuery AS. Papilomavírus humano. In: Martins NV, Pereyra EAG. Conhecendo o HPV – patologia do trato genital inferior, colposcopia e CAF. São Paulo: Frôntis Editorial, 2000.
3. Pereyra EAG, Parellada CI, Maggio AM. Papilomavirus humano: etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. In: Halbe H. Tratado de ginecologia. São Paulo: Roca, 2000.
4. Silva DP, Moutinho JM. Consenso em patologia cérvico vulvovaginal. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2004.
5. Stefanon B, Montari GR. Anatomia do trato genital inferior. In: De Palo G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1996.

## Questões

**1. A micropapilomatose vulvar pode ser:**

- a. Uma infecção fúngica.
- b. Um condiloma acuminado.
- c. Uma dermatite de contato.
- d. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.
- e. Todas as alternativas anteriores, com exceção da alternativa *d*, estão corretas.

**2. O tratamento para micropapilomatose labial consiste em:**

- a. Aplicação semanal de ATA 80%.
- b. CAF.
- c. Podofilina.
- d. Metronidazol.
- e. Observação.

**3. A micropapilomatose vulvar comumente se localiza:**

- a. Na face interna dos pequenos lábios.
- b. Nos grandes lábios.
- c. Na região periuretral.
- d. Na região do clitóris.
- e. Na região perianal.





## Vulvodínia | CASO 61

Lana Maria de Aguiar  
Cristiane Lima Roa  
Suzana de Miranda Gomes Pizani  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

C.S., 38 anos de idade, branca, dentista, casada, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor em vulva há 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que, há 10 meses, realizou tratamento com ácido tricloroacético para condiloma acuminado em vulva e, desde então, iniciou quadro de dor do tipo queimação em vulva acompanhada de dispareunia com piora da intensidade e da frequência há 2 meses.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Pai com diabetes tipo II.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade, ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 17 anos de idade. Sem atividade sexual há 8 meses.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.



**Método anticoncepcional** ACO.

## **EXAME FÍSICO**

### **Geral**

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Abdome: Plano, flácido, DB negativo.
- Giordano: Negativo.

### **Ginecológico**

- Mamas: Densas.
- Inspeção vulvar: Anatomia adequada para idade e sexo.
- Teste do cotonete: Positivo em região de fúrcula vaginal, estendendo-se bilateralmente até região de orifícios glandulares (Bartholin).
- Especular: Conteúdo vaginal branco inespecífico, colo epitelizado.
- Toque: Colo fibroelástico, útero em AVF, tamanho normal, anexos livres.

## **EXAMES COMPLEMENTARES**

### **Laboratoriais**

- Citologia oncológica: Classe II.
- Secreção vaginal: Nugent 2, pesquisa para fungos e tricomonas negativa.
- Urina I: Cristais de oxalato de cálcio +/-4.
- Urocultura: Negativa.
- Sorologias: Herpes IgM e IgG negativos, VDRL negativo, hepatite B e C negativos, HIV negativo.

## **HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

- Papiloma vírus humano.
- Herpes genital.
- Candidíase.
- Dermatite alérgica.
- Vulvodínia.

### **Diagnóstico sindrômico**

- Síndrome da vulva dolorosa.

### **Diagnóstico etiológico**

- Vulvodínia.

## TRATAMENTO

O tratamento é feito com amitriptilina, 25 mg, VO, 1 comprimido à noite, uso tópico de gel lubrificante, dieta pobre em oxalato de cálcio, prescrição de citrato de cálcio, 500 mg, VO, acupuntura e psicoterapia, além de orientações gerais (Figura 1).

## COMENTÁRIOS

### Conceito

A International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) define vulvodínia como “desconforto vulvar, frequentemente descrito como dor do tipo queimação, ocorrendo na ausência de achados visivelmente relevantes ou desordens neurológicas específicas”. São classificadas em provocada, não provocada ou mista e; quanto ao sítio da dor, em localizada ou generalizada.

### Etiologia

Inicialmente, acreditava-se que a disfunção psicosexual representava sua causa mais comum. Foi sugerido que o início dos sintomas estariam, em geral, associados a um evento particular como infecção, cirurgia ou parto. Recentemente, diferentes causas vêm sendo atribuídas, incluindo dor neuropática, em especial a síndrome da dor regional complexa (distrofia simpática reflexa), e a neuralgia do pudendo.

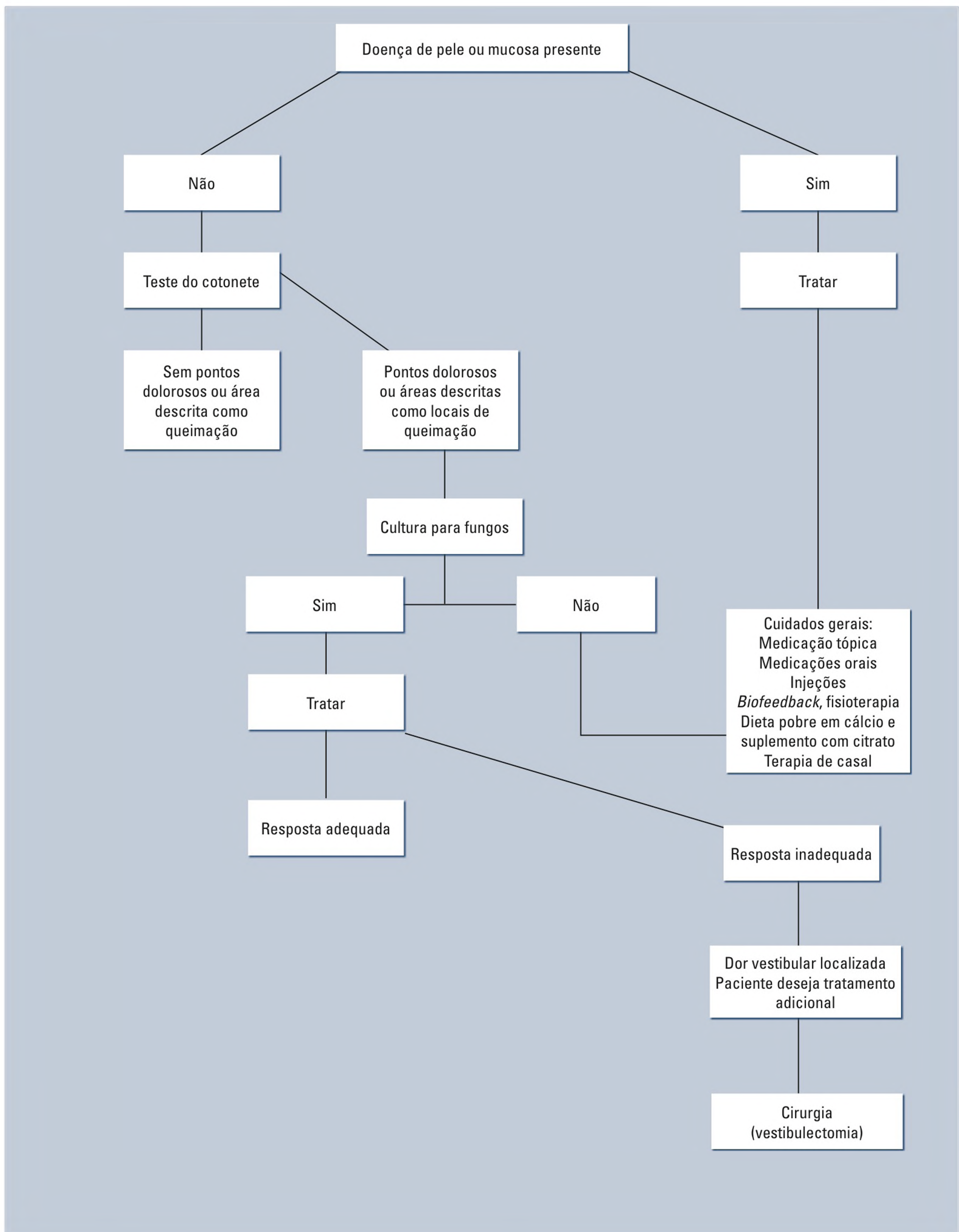
Tympanidis et al. notaram o aumento do número e da densidade das fibras nervosas, avaliadas pelo exame imuno-histoquímico nas mulheres com dor vulvar crônica quando comparadas ao grupo controle. Tais achados podem representar uma hiperplasia neural ou ser secundários ao brotamento nervoso.

Estudos recentes mostram redução do número de receptores de estrogênio em mulheres com síndrome da vestibulite vulvar. Alguns autores acreditam que o estrogênio pode agir diminuindo a dor ou servindo como potente mediador da remodelação nervosa.

Mulheres com vulvodínia apresentam, em sua maioria, anormalidades do assoalho pélvico, que podem servir como fatores de causa desencadeante ou agravante da doença. Cistite intersticial, bexiga irritável, fibromialgia, dor de cabeça e depressão estão normalmente associadas ao quadro clínico, podendo piorar os sintomas.

Embora muitas teorias tenham sido propostas para explicar a etiologia da vulvodínia, permanecem sem embasamento literário e a doença, por sua vez, sem causa definida. Entre as causas propostas, podem ser citadas anormalidades embriológicas, aumento de oxalatos na urina, fatores genéticos ou imunes, fatores hormonais, inflamação, infecções e alterações neuropáticas.





**Figura 1** Algoritmo de acompanhamento da paciente com vulvodínia.

### Quadro clínico

A maioria das mulheres é branca, em fase de transição para a menopausa e sexualmente ativa. As queixas são de dor vulvar crônica (irritação ou ardência) associada ou não a prurido e à dispareunia.

### Diagnóstico

Não são encontrados achados significativos ao exame físico, podendo-se observar eritema e pontos dolorosos, tendo estes maior importância como critério diagnóstico. O teste com cotonete é útil para localizar a dor e graduar sua intensidade (leve, moderada ou severa).

Devem ser excluídas causas específicas de ardências e irritação vulvar. Quando forem descartadas as causas de infecção ou dermatoses e a pele da vulva, a mucosa vaginal e a secreção vaginal apresentarem-se normais, pode-se fazer o diagnóstico de vulvodínia.

### Tratamento

Muitos tratamentos vêm sendo utilizados, incluindo cuidados gerais, medicações tópicas e sistêmicas, terapia de *biofeedback*, fisioterapia, dieta baixa em oxalatos e suplementos com citrato de cálcio e cirurgia. Novos tratamentos, como acupuntura, hipnose, nitroglicerina e toxina botulínica, também estão sendo sugeridos para essa patologia.

Uma vez diagnosticado o tipo de dor, deve-se orientar tanto a paciente quanto seu parceiro a respeito da doença e do manejo da mesma. Frequentemente, a vulvodínia afeta as relações pessoais e a qualidade de vida das pacientes, de modo que a terapia de casal é recomendada para ajudar a paciente e seu parceiro a conviverem com a doença.

A primeira opção para tratamento dessas pacientes deve ser voltada para o tratamento da dor neuropática, incluindo os antidepressivos tricíclicos e a desipramina. Para pacientes que não toleram doses adequadas de antidepressivos tricíclicos ou não tiveram melhora com o uso dos mesmos, pode-se iniciar o uso de gabapentina. A fisioterapia para pacientes que têm anormalidades do assoalho pélvico é válida, pois essas anormalidades podem piorar os sintomas de dor vulvar.

O uso tópico de imiquimode tem sido proposto como tratamento por estimular o sistema imune e induzir a formação de citocinas como as INF-alfa. O tratamento cirúrgico tornou-se de segunda ou terceira linha por ser agressivo, de custo alto, por ter recidivas e também por causa do sucesso de terapias menos lesivas, como as citadas anteriormente.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Edwards L. New concepts in vulvodynia. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(3Suppl):S24-30.
2. Haefner HK, Collins ME, Davis GD, Edwards L, Foster DC, Hartmann ED et al. The vulvodynia guideline. J Low Genit Tract Dis 2005; 9(1):40-51.
3. Lotery HE, McClure N, Galask RP. Vulvodynia. Lancet 2004; 363(9414):1058-60.
4. Mackay M. Vulvodynia diagnostic. Dermatol Clin 1992; 10(2):423-33.
5. Smart OC, MacLean AB. Vulvodynia. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15(6):497-500.
6. Solomons CC, Melmed MH, Heitler SM. Rose Medical Center, Denver, CO. Calcium citrate for vulvar vestibulitis. The Journal of Reproductive Medicine 1991; 36(12):879-82.

**Questões****1. Sobre a vulvodínia, é incorreto afirmar que:**

- a. O diagnóstico é de exclusão.
- b. O tratamento de escolha é feito com antidepressivo tricíclico.
- c. O acompanhamento com terapeuta sexual é necessário.
- d. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Entre os exames complementares abaixo, qual não deve ser realizado na suspeita de vulvodínia?**

- a. Teste do cotonete.
- b. Ressonância magnética.
- c. Dosagem hormonal.
- d. Calciúria.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Ao exame físico, o que se pode encontrar em paciente com vulvodínia?**

- a. Úlcera genital.
- b. Hiperemia vulvar com leucorreia de aspecto grumoso.
- c. Exame ginecológico sem lesões aparentes.
- d. Conteúdo vaginal amarelado e fétido.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Lucivanda Pontes Fonteles  
Fabiane Freire Teixeira Sarmanho  
Elsa Aida Gay de Pereyra

**IDENTIFICAÇÃO**

A.S.T., 29 anos de idade, branca, casada, auxiliar de escritório, natural de Minas Gerais, residente em São Paulo há 7 anos.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Corrimento vaginal amarelado e sangramento vaginal há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente relata corrimento vaginal amarelado sem odor fétido ou prurido e sinusorragia há 6 meses. Refere ainda sangramento vaginal esporádico em pequena quantidade, fora do período menstrual.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega disúria, febre, dor pélvica e outros sintomas.

**Antecedentes pessoais** Tabagista há 10 anos, faz uso de 5 cigarros/dia. Nega etilismo e outras patologias.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa, pai diabético e irmã com esclerose múltipla.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade, ciclos menstruais regulares e dismenorreia moderada que melhora com o uso de analgésicos. Nega tensão pré-menstrual (TPM) e doenças sexualmente transmissíveis (DST) anteriores.



**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 19 anos de idade. Teve 5 parceiros sexuais e refere diminuição do desejo sexual e orgasmo presente. Nega dispareunia.

**Antecedentes obstétricos** Refere gestação única, com parto cesariano, há 6 anos, com pré-natal e parto sem intercorrências. Nega abortos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, eutrófica, normocorada, eupneica, acianótica.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,65 cm.
- IMC: 22,7 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Nódulos impalpáveis, ausência de abaulamentos ou retrações, expressão negativa.
- Abdome: Plano, flácido, simétrico, indolor à palpação superficial e profunda, sem visceromegalias palpáveis.
- Vulva: Trófica, com pilificação adequada para sexo e idade, sem alterações detectáveis.
- Especular: Paredes vaginais com rugosidade preservada, colo com mácula rubra, presença de secreção mucopurulenta no orifício externo do colo com discreto sangramento à mobilização do espéculo, fio do dispositivo intrauterino (DIU) visível a 1,5 cm do orifício externo do colo e lesão condilomatosa atingindo 2/3 do lábio anterior do colo uterino.
- Toque vaginal: Colo fibroelástico, impérvio, útero em AVE, tamanho adequado, indolor à mobilização do colo, com presença de superfície irregular no lábio anterior do colo uterino, fundo de sacos livres e anexos impalpáveis.

## EXAMES COMPLEMENTARES

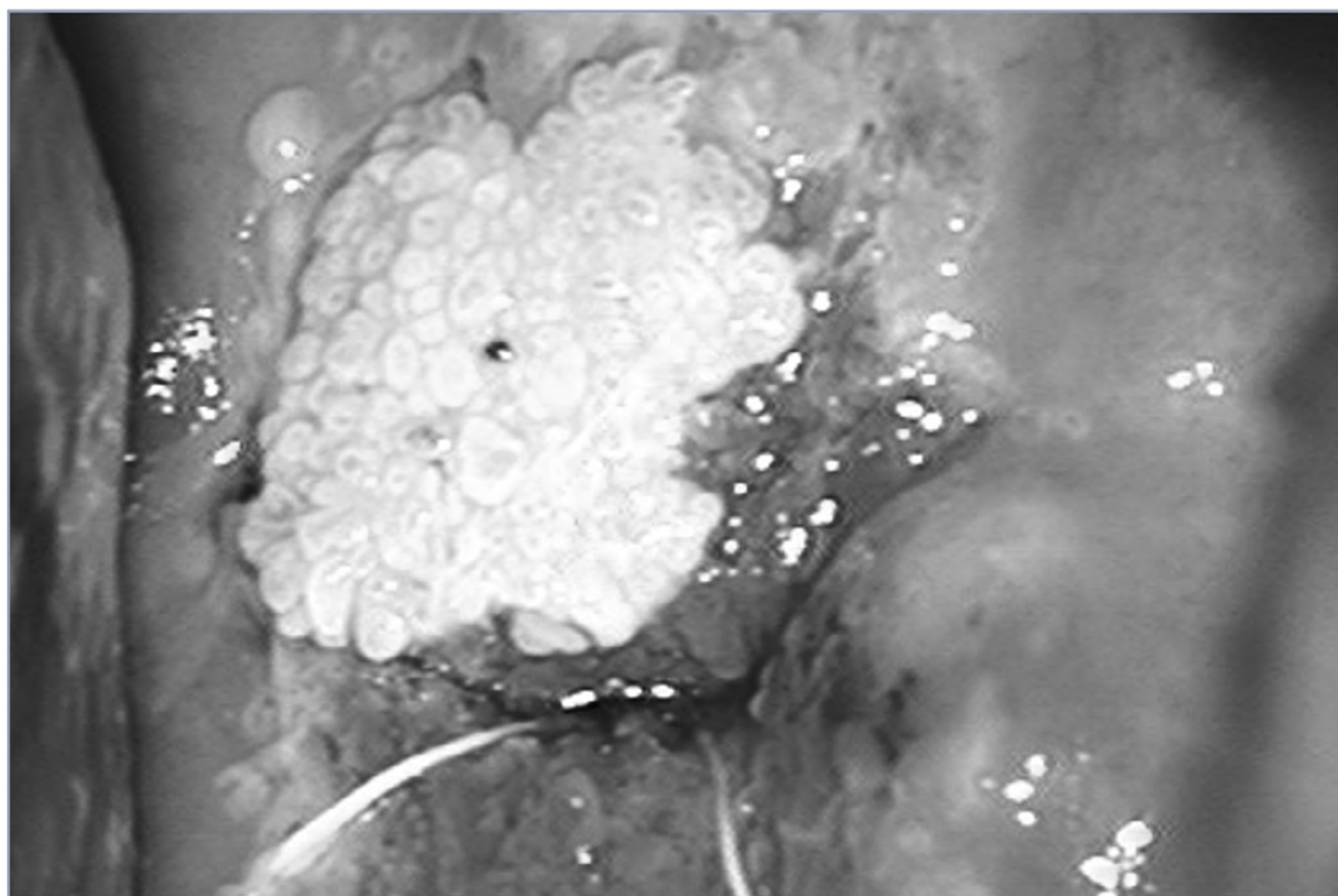
### Laboratoriais

A citologia oncótica realizada na data da primeira consulta mostrou resultado de células escamosas atípicas de significado indeterminado, provavelmente não neoplásicas, e alterações de coilocitose, compatíveis com papilomavírus humano (HPV).

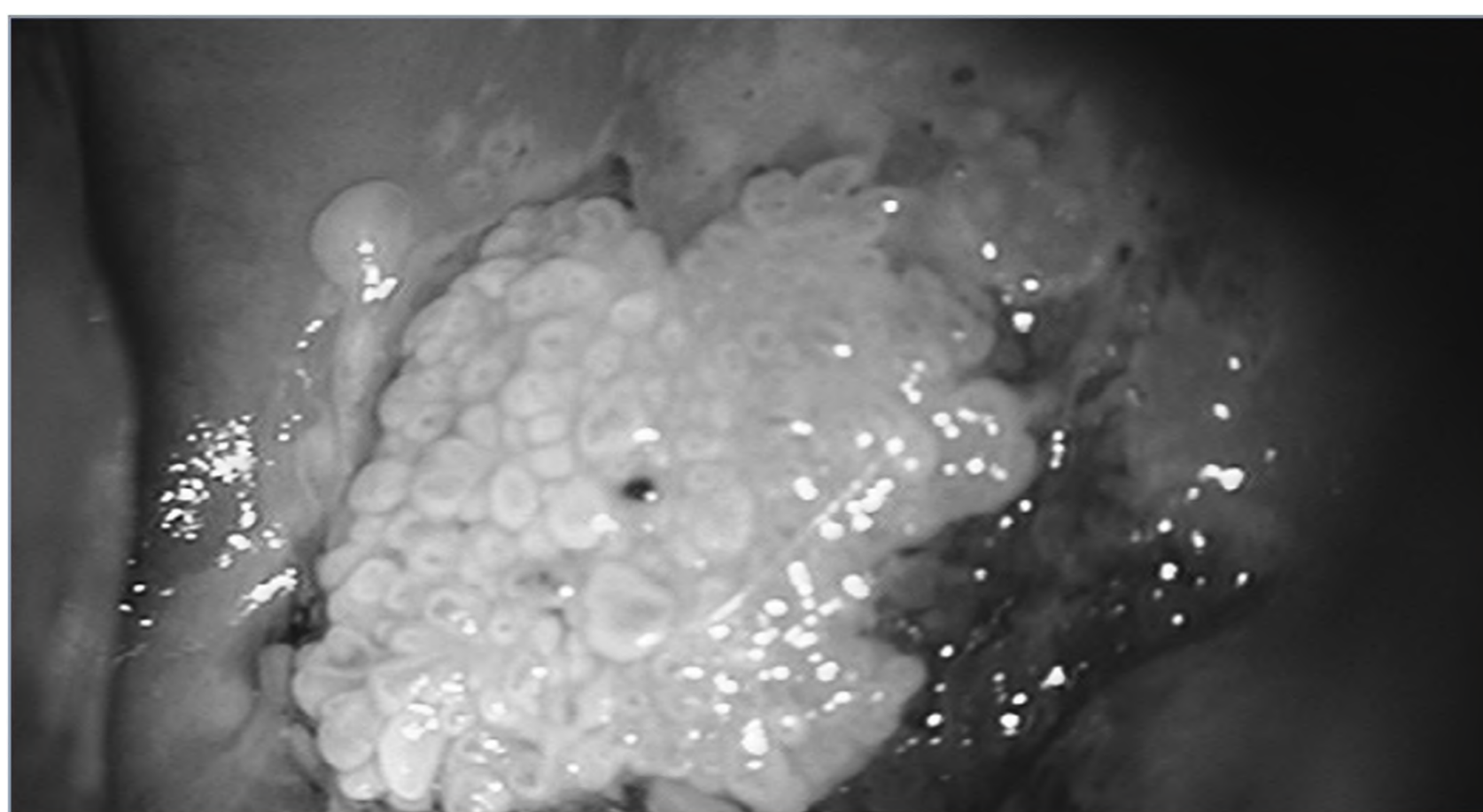
Foram realizadas capturas híbridas para HPV e clamídia, que foram positivas com resultado de DNA-HPV = 538 RLU/PC e DNA-Clamídia = 0,3 cópias/mL.

À colposcopia, evidenciaram-se colo com ectopia papilar periorifical, com zona de transformação tipo 1, apresentando orifícios glandulares e cistos de Naboth, junção escamocolumnar-2 e presença de condiloma acuminado ocupando 2/3 do lábio anterior do colo uterino, além de DIU *in loco* (Figuras 1 a 3).

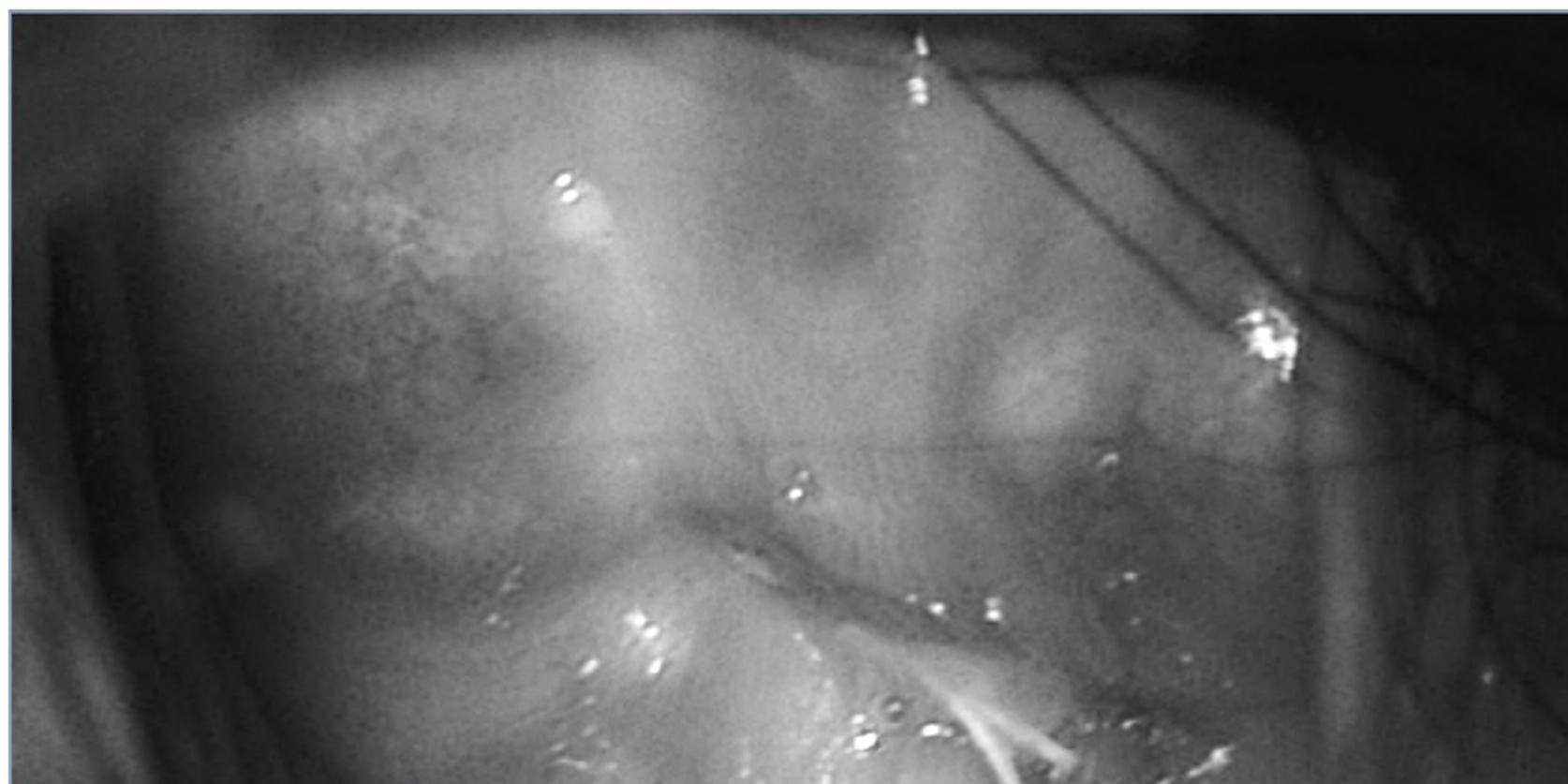




**Figura 1** Cérvix uterina após aplicação de ácido acético a 5%. ☞



**Figura 2** Presença de condiloma acuminado ocupando 2/3 do lábio anterior, visto colposcopicamente, com maior aumento de 16 vezes. ☞



**Figura 3** Resultado final após a diatermocoagulação do colo uterino. Zona de transformação normal com ovos e cisto de Naboth; junção escamocolunar coincide com orifício externo. DIU *in loco*. ☞



Foi realizada biópsia dirigida da lesão com resultado anatomopatológico de condiloma acuminado, endocervicite e ectocervicite crônica com metaplasia imatura.

## TRATAMENTO

Foi preconizada doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias, juntamente com o tratamento do parceiro, com azitromicina, 1 g, VO, em dose única. Após o tratamento clínico, optou-se por diatermocoagulação do colo uterino.

A paciente fez seguimento com citologia oncótica e colposcopia por um período de 2 anos, semestralmente. No primeiro controle, 6 meses após a diatermocoagulação e o tratamento medicamentoso, a citologia oncótica mostrou alterações inflamatórias e coilocitose compatível com HPV. Na colposcopia, não foram evidenciadas alterações (Figura 3).

A paciente recebeu alta do ambulatório após 2 anos de seguimento com controles citocolposcópicos sem alterações.

## COMENTÁRIOS

### Cervicite e endocervicite

Cervicite é uma inflamação das células ectocervicais e das células glandulares que compõem o epitélio cervical. Genericamente, pode-se dividir as cervicites de acordo com a localização anatômica, ou seja, ecto e endocérvice.

Em condições normais ideais, a ectocérvice é recoberta por epitélio escamoso e a endocérvice por epitélio glandular. Em razão da instabilidade da junção escamocolunar durante a vida da mulher, o epitélio afetado pode não corresponder a essa localização.

Os micro-organismos possuem especificidade epitelial, de modo que a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* infectam apenas o epitélio glandular e são responsáveis pelo quadro clínico de endocervicite mucopurulenta.

A ectocérvice possui o mesmo revestimento epitelial da vagina. Na verdade, tratam-se de áreas contíguas, portanto, suscetíveis aos mesmos agentes. Os processos infecciosos da vagina e da ectocérvice apresentam os mesmos sintomas, sendo denominados cervicovaginites. Os fatores predisponentes são alterações do pH, flora vaginal patogênica, alterações imunológicas locais e sistêmicas, deformidades cervicais secundárias a traumas obstétricos, comportamento sexual e a própria ectopia.

Estudos têm demonstrado que a etiologia das cervicites está relacionada principalmente à *N. gonorrhoeae* e à *C. trachomatis*, além de bactérias aeróbicas e anaeróbicas da flora cervicovaginal. Outros agentes também relacionados são *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (HVS), herpes simplex virus e HPV.

O processo de invasão celular é complexo e variável com o patógeno. Em termos gerais, estímulos celulares atraem determinados micro-organismos que, em contato com a superfície celular, formam estruturas proteicas, as quais são responsáveis por adesão e dano celular.



Em geral, o esfregaço de Papanicolaou reflete alterações patológicas das infecções cervicais. Em condições normais, existem escassas células inflamatórias no esfregaço, principalmente pouco antes, durante e logo depois das menstruações. Entretanto, grandes quantidades de leucócitos polimorfonucleares e histiócitos sugerem cervicite aguda. Em alguns casos, o exsudato inflamatório pode ser tão denso que obscurece as células epiteliais; nesses casos, o esfregaço deve ser repetido depois que o processo inflamatório tiver sido tratado e regredido.

As alterações das células epiteliais geralmente estão associadas à inflamação cervical e devem ser diferenciadas das anormalidades relacionadas às doenças neoplásicas. Nesses casos, é comum encontrar crescimento dos núcleos, aglutinação de cromatina, hipercromatismo dos nucléolos, eosinofilia no citoplasma, membranas celulares pouco definidas e achados de atipia citoplasmática. Contudo, muitas vezes é possível firmar um diagnóstico específico, seja pela demonstração direta dos agentes patogênicos ou pela detecção de alterações nas células epiteliais típicas do tipo específico de infecção. Os agentes etiológicos da tricomoníase e da candidíase, por exemplo, podem ser detectados diretamente no esfregaço de Papanicolaou.

Células multinucleadas e muito grandes com citoplasma em vidro fosco e núcleos contendo corpúsculos de inclusão característicos indicam infecção.

As alterações histopatológicas da infecção cervical também podem ser específicas ou inespecíficas. Em geral, as infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* causam reação inflamatória aguda inespecífica. Tendo em vista o edema e o aumento da vascularização, a cérvix torna-se edemaciada e eritematosa. Ao exame microscópico, há edema e infiltração do estroma por leucócitos polimorfonucleares e pode haver perda focal da mucosa sobrejacente. À medida que o processo agudo regride, o edema e o eritema desaparecem e os leucócitos polimorfonucleares são substituídos por linfócitos, plasmócitos e macrófagos (quadro histológico típico da cervicite crônica).

Alguns achados patológicos são específicos, porque podem indicar infecção por micro-organismos específicos. O exame microscópico de espécime de biópsia cervical obtido de uma lesão vesiculosa, por exemplo, pode mostrar células gigantes multinucleadas intraepiteliais contendo inclusões nucleares circundadas por um halo claro, que é típico da infecção pelo HSV. A biópsia colposcópica dirigida de uma área de epitélio acetobranco, padrão pontilhado grosseiro com mosaico, pode mostrar epitélio escamoso espessado e achatado, cujas células superficiais estão ocupadas por células apresentando vacúolos citoplasmáticos volumosos sem glicogênio, circundando núcleos hipercromáticos retraídos e membranas celulares espessadas e eosinofílicas. Essas alterações histológicas são típicas da infecção por HPV.

Embora assintomática, na maioria das vezes, a mulher portadora de cervicites pode ter sérias complicações quando a doença não for detectada a tempo. Por isso, é importante, como rotina, a verificação da presença de fatores de risco, além da realização da



anamnese e do exame ginecológico minucioso em todas as mulheres que procuram o ginecologista por qualquer motivo.

Alguns sintomas genitais leves, como corrimento vaginal, dispareunia ou disúria, podem ocorrer na presença de cervicite mucopurulenta. O ducto da glândula de Bartholin é atingido como foco primário ou por contiguidade, levando à formação de abscessos agudos e dolorosos.

O colo uterino fica habitualmente edemaciado, sangrando facilmente ao toque da espátula. Às vezes, pode-se verificar presença de secreção mucopurulenta no orifício externo do colo. Uma cervicite prolongada, sem tratamento adequado, pode se estender ao endométrio e às tubas, causando doença inflamatória pélvica, sendo esterilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica suas principais sequelas.

### **Cervicite por *Candida albicans***

O conteúdo vaginal característico dessa cervicite é um exsudato esbranquiçado, grumoso ou caseoso (“leite coalhado”), com odor de levedo, mas sem ser fétido, sendo bem conhecido da infecção por *Candida albicans*. Os sinais colposcópicos, porém, não são patognomônicos.

O quadro colposcópico é caracterizado pelo aparecimento, após a aplicação de ácido acético a 5%, de pontilhado fino branco sobre um fundo hiperemiado da mucosa e de coloração deficiente ao teste de iodo. O diagnóstico diferencial é feito com condilomatose de pontos brancos.

O diagnóstico de candidíase é sugerido clinicamente pela presença de prurido vulvar, dor, vermelhidão, edema e disúria. Os sinais da candidíase incluem edema vulvar, fissuras, escoriações e secreção vaginal branca e espessa, semelhante à coalhada.

O diagnóstico pode ser confirmado de duas formas: com preparação a fresco (salina, KOH a 10%) ou coloração de Gram da secreção vaginal demonstrando esporos ou pseudo-hifas e por cultura de fungos ou teste positivos para a presença de esporos.

Os medicamentos tópicos, utilizados por curtos períodos, em dose única ou em regime de 3 dias, tratam efetivamente a candidíase não complicada. Os agentes tópicos azólicos são mais efetivos que as nistatinas. O tratamento com agentes azólicos contribui para a melhora dos sintomas e a negatificação das culturas em 80 a 90% das pacientes.

### **Cervicite por papilomavírus humano**

A infecção genital por papilomavírus humano é considerada uma DST comum, representando importante problema de saúde pública em razão de suas altas prevalência e transmissibilidade. A incidência das infecções pelo HPV vem aumentando significativamente no mundo ocidental, sendo a infecção sexualmente transmissível mais comum do trato genital inferior.

Estima-se que 75% da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de HPV durante a sua vida. No entanto, a grande maioria dessas infecções é eliminada pelo sistema imune e não desenvolve sintomas no hospedeiro. Em uma pequena minoria da população, a infecção pelo HPV torna-se persistente, levando à neoplasia e ao câncer genital.

As lesões por HPV ocorrem em qualquer área da cérvix. As formas colposcópicas pertencentes a esses vírus são múltiplas e multifocais. O vírus pode produzir dois tipos de lesão na cérvix: o condiloma acuminado (verruga genital) e a infecção não condilomatosa ou infecção subclínica pelo papilomavírus, que pode ser reconhecida apenas após aplicação de ácido acético a 5% ou visualização colposcópica, correspondendo a cervicovaginites micropapilares, condiloma plano e achados anormais da zona de transformação (epitélio acetobranco, mosaico e pontilhado).

Cerca de 33% das pacientes com infecção pelo HPV também têm cervicites causadas por outros micro-organismos. O diagnóstico da infecção por HPV pode ser confirmado pelo exame físico e pela presença de alterações celulares características associadas à replicação viral nos exames de Papanicolaou ou pelo material de biópsia e pela biologia molecular.

O objetivo do tratamento não é a erradicação do vírus, pois ainda não existem medicamentos ou métodos capazes de alcançar essa meta, mas destruir a lesão provocada por ele. A simples presença do vírus, sem ocasionar lesão alguma, não necessita de tratamento. Além disso, um alto percentual das lesões, principalmente condilomas pequenos e lesão de baixo grau, tem grande potencial de regressão espontânea.

As opções de tratamento são: químico, cirúrgico ou imunomodulador. A escolha depende do número, da gravidade e do tamanho das lesões, da disponibilidade de recursos, do estado imunológico da paciente, da capacidade técnica do médico e da aceitação da paciente.

### **Cervicite por herpes genital**

O herpes simples tipo 2 (HSV-2) é o agente etiológico de 90% dos casos de infecção herpética genital e os demais casos são em virtude do tipo 1. A doença é caracterizada por úlceras dolorosas na vulva e na vagina, mas, quando a lesão afeta a cérvix, a infecção normalmente é indolor e é encontrada apenas por um exame ou por colposcopia.

A infecção pelo HSV (tipos 1 e 2) causa doença viral altamente prevalente (5 milhões de casos nos Estados Unidos), incurável e recidivista. A paciente com anticorpos contra o HSV-2 tem incidência mais alta de neoplasia intraepitelial e carcinoma invasivo, embora ainda não haja correlação etiológica direta comprovada.

As alterações colposcópicas dessa infecção inicialmente se manifestam com as vesículas que rapidamente coalescem, produzindo a aparência de uma úlcera herpética. A úlcera está normalmente associada a alguma infecção secundária, a qual leva a uma cervicite necrosante aguda não específica.



O diagnóstico do herpes genital deve ser confirmado por testes laboratoriais, tanto virológicos quanto sorológicos específicos. O isolamento do HSV em culturas de células é o teste virológico de escolha nas lesões ulceradas ou em outras lesões mucocutâneas, mas a sensibilidade da cultura é baixa, especialmente nas lesões recorrentes, e diminui rapidamente à medida que as lesões cicatrizam. O teste de PCR para HSV-DNA é mais sensível.

O tratamento medicamentoso antirretroviral oferece benefícios clínicos para a maioria dos pacientes sintomáticos. Os esquemas recomendados no primeiro episódio de herpes genital são:

- Aciclovir: 400 mg, VO, 3 vezes/dia, por 7 a 10 dias.
- Aciclovir: 200 mg, VO, 5 vezes/dia, por 7 a 10 dias.
- Famciclovir: 250 mg, VO, 5 vezes/dia, por 7 a 10 dias.
- Valaciclovir: 1 g, VO, 2 vezes/dia, por 7 a 10 dias.

O tratamento para o herpes genital recorrente pode ser administrado episodicamente, para melhorar ou diminuir as lesões, ou de forma contínua, como terapia supressiva, para reduzir a frequência das recorrências. Os esquemas recomendados na terapia antirretroviral supressora são:

- Aciclovir: 400 mg, VO, 2 vezes/dia.
- Famciclovir: 250 mg, VO, 2 vezes/dia.
- Valaciclovir: 500 mg, VO, 1 vez/dia.
- Valaciclovir: 1 g, VO, 1 vez/dia.

### **Cervicite por *Chlamydia trachomatis***

Atualmente, a infecção por clamídia tem grande importância, não apenas por sua elevada frequência, mas pelas graves repercussões sobre o aparelho genital.

A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia e intracelular obrigatória, pois necessita da célula hospedeira para sua nutrição e reprodução. São descritos cerca de 15 sorotipos relacionados à infecção. Os sorotipos L1, L2 e L3 causam o granuloma venéreo, enquanto os tipos D e K estão relacionados às infecções genitais.

Os maiores índices de infecção genital são detectados em adolescentes e em adultos jovens sexualmente ativos, mulheres que apresentam ectopia cervical e usuárias de contraceptivos orais. Estima-se que 60 a 70% das infecções clamidianas possam ser assintomáticas. O colo do útero é o local preferido para a clamídia começar o processo infeccioso, que se desenvolve como cervicite mucopurulenta, com secreção de conteúdo opaco e amarelado. Além disso, o colo exibe erosões que sangram facilmente ao toque, o que origina perdas sanguíneas fora do período menstrual, principalmente após o coito.

Outra possibilidade de manifestação de infecção pela clamídia é pela síndrome uretral, definida como quadro agudo de disúria e polaciúria em mulheres com piúria e uroculturas estéreis. As principais sequelas da infecção por *Chlamydia* são esterilidade, aumento do ris-



co de gravidez ectópica e algia pélvica crônica. A ascensão da bactéria pela goteira parietocólica pode levar à peri-hepatite e/ou peri-esplenite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

À colposcopia, podem-se observar presença de secreção mucopurulenta exteriorizando-se por meio da cérvix uterina, aumento da vascularização superficial, hipertrofia do epitélio papilar, metaplasia imatura, hiperemia e fragilidade nas características na zona de transformação.

Em relação ao diagnóstico, os métodos citológicos com amostras coradas por Papanicolaou ou Giemsa podem evidenciar inclusões citoplasmáticas. O inconveniente desse método é a baixa sensibilidade para materiais genitais. Como alternativa bastante satisfatória, pode-se lançar mão da pesquisa de antígenos por meio de anticorpos fluorescentes ou imunoenaios enzimáticos, porém, com taxas elevadas de falsos-positivos, o que torna o método inadequado para controle e tratamento.

A cultura em células vivas (Mc Coy) foi considerada o padrão-ouro no diagnóstico da clamídia por sua elevada sensibilidade. Atualmente, em vista dos cuidados extremos para manutenção desses cultivos celulares, aliado ao elevado custo, são raros os centros que realizam essa técnica, a qual fica restrita como método de pesquisa. Mais recentemente, com as técnicas de biologia molecular, a *C. trachomatis* pode ser detectada por culturas de células vivas (sensibilidade de 50 a 90%), anticorpos fluorescentes diretos (sensibilidade de 50 a 80%) e imunoensaio enzimático (sensibilidade de 40 a 60%) ou, ainda, pelos testes de amplificação do ácido nucleico (PCR ou RCP; sensibilidade de 60 a 100%). Todos esses exames têm especificidade maior do que 99%.

Se a infecção por *C. trachomatis* for suspeita ou diagnosticada, a paciente e seu parceiro devem ser tratados. Além disso, deve-se ampliar a possibilidade de gonococia concomitante. Os esquemas terapêuticos recomendados são azitromicina oral (1 g, dose única) ou doxiciclina oral (100 mg, a cada 12 horas, durante 7 dias).

Nos casos possíveis de reinfecção ou persistência dos sintomas, é necessário um exame para confirmar a cura. A repetição do exame pode ser feita 3 a 4 meses após o tratamento.

### **Cervicite por tricomoníase**

A *Trichomonas vaginalis* é um protozoário flagelado unicelular maior do que os leucócitos polimorfonucleares e menor do que as células epiteliais maduras. A *T. vaginalis* também infecta o trato urinário baixo das mulheres e dos homens e é uma DST. Outros mecanismos de transmissão são incomuns, porque são necessárias grandes quantidades de *Trichomonas* para desencadear sintomas.

Em geral, os sintomas associados à tricomoníase pioram pouco depois da menstruação ou durante a gravidez. Secreção vaginal persistente é o principal sintoma, com ou sem prurido vulvar secundário. A secreção é profusa, extremamente espumosa, esverdeada e fétida, em alguns casos. Essas características podem ser alteradas pelo uso anterior de fármacos e/ou pela aplicação de duchas vaginais. O pH da vagina fica acima de 5.



Apesar dos sintomas frequentes, até 50% das mulheres, principalmente as menopausadas, podem ser assintomáticas e as gestantes não apresentam índices maiores de infecção que as não gestantes. Entretanto, por ser uma DST, o simples achado de *Trichomonas* em uma citologia impõe o tratamento da mulher e do parceiro.

Entre os fatores de risco associados à contaminação da *T. vaginalis*, estão a multiplicidade de parceiros, o baixo nível socioeconômico, a raça negra, o tabagismo, a história prévia de DST e a não utilização de métodos contraceptivos.

O exame da mucosa vaginal e da cérvix detecta eritema vaginal generalizado com várias petéquias pequenas (colo em framboesa), que podem ser confundidas com pontilhado epitelial. A preparação a fresco com soro fisiológico mostra um aumento das células polimorfonucleares e micro-organismos flagelados móveis típicos em 50 a 70% dos casos confirmados por cultura.

O diagnóstico é feito pela associação dos sinais e sintomas com o exame a fresco da secreção vaginal, na qual se vê parasita flagelado móvel e aumento acentuado de leucócitos, ou por sua identificação em esfregaços corados por Gram, Giemsa ou Papanicolaou. A medida do pH também é útil, pois a *Trichomonas* prefere pH maior do que 4,5 (comumente entre 6 e 8). A cultura é difícil e pouco utilizada, tendo valor como auxílio do diagnóstico em crianças e em casos muito suspeitos, com exame a fresco e esfregaços repetidamente negativos. Sondas de DNA e anticorpos monoclonais podem aumentar a precisão do diagnóstico.

O tratamento da *Trichomonas vaginalis* recomendado pelo CDC é com metronidazol, VO (2 g, dose única), ou com tinidazol (2 g, VO, dose única). O uso do gel de metronidazol é menos eficaz no tratamento da tricomoníase (menor que 50%) que as preparações orais. Além disso, os tratamentos tópicos não costumam atingir níveis terapêuticos na uretra e nas glândulas perivaginais. Recomendam-se o tratamento do parceiro sexual e a suspensão da atividade sexual até a obtenção da cura clínica da paciente.

### **Cervicite gonocócica**

É uma DST pandêmica cujo agente etiológico é a *Neisseria gonorrhoeae*, também chamada de blenorragia. Pode ser aguda, com fase inicial em que ocorre abundante secreção purulenta, ou crônica, quando ultrapassa 1 a 2 meses de manifestação clínica. O período de incubação varia de 2 a 10 dias.

Localiza-se preferencialmente na endocérvice e na uretra, mas pode atingir glândulas, ânus, endométrio, tubas, conjuntivas, articulações, faringe, coração, pele e fígado. Existe a possibilidade de associação com infecção por *Chlamydia trachomatis*.

Os sinais e sintomas da infecção por *N. gonorrhoeae* podem ser muito graves, mas até 85% das mulheres são assintomáticas. A incidência dessa doença está aumentada e depende da população de pacientes estudada. As clínicas de planejamento familiar revelam prevalência de 10%, enquanto os médicos que trabalham em consultórios particulares revelam índice de 2 a 3%.



As estruturas glandulares da cérvix, da uretra, da vulva, do períneo e do ânus são infectadas com mais frequência. Embora a infecção vaginal detectada clinicamente seja apenas transitória, pode ser uma causa comum de culturas positivas nas pacientes que fizeram histerectomia.

Na doença aguda, as pacientes têm secreção mucopurulenta copiosa e a coloração com Gram mostra diplococos Gram-negativos. Contudo, o diagnóstico deve ser confirmado pela cultura com amplificação ácido-nucleica. O espécime deve ser obtido da endocérvice, o excesso de muco cervical deve ser removido e o *swab* girado dentro da endocérvice. O material para cultura também pode ser obtido da uretra do reto e da boca.

Algumas estimativas indicam que 15 a 20% das mulheres com doença do trato genital baixo terão acometimento dos órgãos genitais superiores, evidenciado por salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite. Algumas mulheres podem ter gravidez ectópica e infertilidade e, se a infecção ativa ocorrer durante o parto, o recém-nascido pode desenvolver conjuntivite em razão da contaminação durante o parto vaginal.

O tratamento das infecções gonocócicas cervicais simples, recomendado pelo CDC (2006) é o ceftriaxone (125 mg, dose única). Todavia, no Brasil, como essa apresentação não está disponível, pode-se utilizar 250 mg de ceftriaxone em dose única. Outros esquemas recomendados são ciprofloxacina, VO (500 mg, dose única), ofloxacina, VO (400 mg, dose única) ou levofloxacina, VO (250 mg, dose única). As pacientes sensíveis às cefalosporinas e quinolonas podem usar espectinomicina, IM (2 g, dose única). Além disso, o médico deve avaliar a necessidade de tratamento para *Chlamydia trachomatis*.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
2. Catterall RD, Nicol CS. Is trichomonal infection a venereal disease? Br Med J 1960; 1:1177.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guideline 2006. MMWR 2006.
4. De Palo G, Ghione M. Infecções não-virais. In: De Palo G (ed.). Colposcopia e patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Medsi, 1996.
5. Dillon SM, Cummings M, Rajagopalan S, McCormack WC. Prospective analyses of genital ulcer disease in Brooklyn, New York. Clin Infect Dis 1997; 24:945.
6. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in adults. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, Stamm WE, Piot P et al (eds.). Sexually transmitted diseases. 3.ed. Nova York: McGraw-Hill, 1999.
7. Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Critchlow CW, Stamm WE, Douglas J, Eschenbach DA et al. Histopathology of endocervical infection caused by *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex vírus, *Trichomonas vaginalis*, and *Neisseria gonorrhoeae*. Hum Pathol 1990; 21:831-7.



8. Manavi K, Conlan R, Barrie G. The performance of microscopic cervicitis for the detection of chlamydial infection. *Sex Transm Infect* 2004; 80:415.
9. Manavi K, Young H, Clutterbuck D. Sensitivity of microscopy for the rapid diagnosis of gonorrhoea in men and women and the role of gonorrhoea serovars. *Int J STD AIDS* 2003; 14:390-4.
10. Marazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. *Clinical infectious Diseases* 2007; S102-10.
11. Markusen TE, Barclay DL. Distúrbios benignos da vulva e vagina. In: Decherney AH, Nathan L. *Current – Obstetrícia e ginecologia: diagnóstico e tratamento*. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2004. p.553-74.
12. Melo NR, Giribela CRG, Giribela AHG. *Condutas em ginecologia*. São Paulo: Segmento Farma, 2008.
13. Miller HG, Cain VS, Rogers SM, Gribble JN, Turner CF.. Correlates of sexually transmitted bacterial infections among U.S. women in 1995. *Fam Plann Perspect* 1999; 31:4-23.
14. Miller WC, Ford CA, Morris M, Hancock MS, Schmitz JL, Hobbs MM et al. Prevalence of Chlamydial, and gonococcal infections among Young adults in the United States. *JAMA* 2004; 291:2.229-36.
15. Mortoza JG. *Patologia cervical: da teoria à prática clínica*. 1.ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2006.
16. Pereyra EAG, Dias ML, Parellada CI. Cervicite. In: Halbe HW (ed.). *Tratado de Ginecologia*. São Paulo: Roca, 2000.
17. Pereyra EAG, Parellada CI. Diagnóstico e tratamento da infecção genital pelo papilomavírus. *Artsmed*, 2003. p.3.
18. Singer A, Monaghan JM. *Colposcopia – Patologia e tratamento do trato genital inferior*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
19. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginalis caused by *Candida glabrata*: use of boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1.297-300.
20. Zamith R, Lima GR, Girão MJBC. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Lima GR, Girão MJBC, Baracat EC. *Ginecologia de consultório*. São Paulo: EPM, 2003.

## Questões

**1. Em qual das infecções genitais abaixo o agente causal vem acompanhado de lactobacilos com ausência de leucócitos?**

- a. Clamídia.
- b. Gonococcia.
- c. Candidíase.
- d. Tricomoníase.
- e. Gardnerella.

**2. Qual das seguintes características não é causada pela infecção herpética?**

- a. Multinucleação.
- b. Halo peri-inclusão.
- c. Amoldamento nuclear.
- d. Inclusão granular áspera.
- e. Inclusão intracitoplasmática.

**3. A *Neisseria gonorrhoeae* pode ocasionar:**

- a. Cervicites.
- b. Peritonites.
- c. Salpingites.
- d. Endometrites.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.





# Lesão Benigna Vulvar | CASO 63

Cristiane Lima Roa  
Suzana de Miranda Gomes Pizani  
Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.S., 50 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Coceira em vulva há mais de 5 anos.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que, há 5 anos, iniciou quadro de prurido vulvar de fraca intensidade em região clitoridiana acompanhado de edema local. Procurou o serviço médico e foi prescrito o uso de nistatina (creme vaginal), com melhora mínima do sintoma. Há 3 anos, percebeu áreas hipocrômicas e espessadas em clitóris, pequenos e grandes lábios e períneo. Procurou o posto de saúde e foram prescritos fluconazol e cetoconazol tópico.

Relata que, há 1 ano, não consegue ter relação sexual por causa da queimação e da sensação de estreitamento em introito vaginal.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial crônica em uso de enalapril na dose de 10 mg/dia e hipotireoidismo em uso de Puran T4® na dose de 100 mcg/dia.

**Antecedentes familiares** Mãe e pai hipertensos e irmã com hipotireoidismo.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade e menopausa aos 49 anos de idade. Sem terapia hormonal.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 20 anos de idade. Sem vida sexual ativa há 1 ano.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações, sendo dois partos normais e um aborto.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 140 × 90 mmHg.
- Pulso: 80 bpm.
- Abdome: Plano, flácido, DB negativa.

### Ginecológico

- Mamas: Flácidas, sem nódulos palpáveis.
- Inspeção vulvar: Fimose de prepúcio de clitóris, fusão de pequeno e grande lábio direito e esquerdo, área hipocrômica (Figuras 1 e 2) em grandes lábios e fúrcula vulvar estendendo-se até o períneo, áreas de escoriação em vulva (provavelmente artefato do ato de coçadura), petéquias e equimose.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo branco fisiológico em pequena quantidade.
- Toque: Colo fibroelástico, útero em AVF e tamanho normal para idade e paridade. Anexos não palpáveis.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Líquen escleroso vulvar.
- Líquen plano.
- Líquen simples crônico.
- Vitiligo.
- Vulvite fúngica.
- Doença de Paget.
- Neoplasia vulvar.


### Diagnóstico sindrômico

- Lesão benigna vulvar.

### Diagnóstico etiológico

- Líquen escleroso.



**Figura 1** Hipotrofia e lesão hipocrômica da vulva com espessamento da pele (HD: líquen escleroso da vulva). 

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

A citologia oncótica do colo do útero foi satisfatória, escamosa, glandular, dentro dos limites da normalidade, *lactobacillus* sp.

### Secreção vaginal

Bacterioscopia: Nugent 1 (flora normal).

**Pesquisa para fungos** Negativa.

**Biópsia de vulva em grande lábio direito** Líquen escleroso.



## TRATAMENTO

O tratamento foi realizado com propionato de clobetasol a 0,05% no seguinte esquema:

- 1ª semana: 3 vezes/dia.
- 2ª semana: 2 vezes/dia.
- 3ª semana: 1 vez/dia até o retorno (em 2 meses).

## LÍQUEN ESCLEROSO

Trata-se de doença cutânea, crônica, benigna, de etiologia desconhecida, descrita por Hallopeau como variante do líquen plano. Acomete mais mulheres, inclusive crianças, do que homens, na faixa etária dos 50 anos de idade, com predileção pela genitália externa, sugerindo relação com fatores hormonais.

Vários estudos têm sugerido teorias para explicar essa doença. Alguns demonstraram distúrbios enzimáticos na conversão da testosterona em diidrotestosterona, observando diminuição da ação da 5-alfa-redutase na pele perineal; outros tentam explicar sua patofisiologia com base em doenças genéticas e autoimunes.



**Figura 2** Líquen escleroso e atrófico (desaparecimento dos pequenos lábios e fusão do capuz do clitóris com mudança total da arquitetura vulvar). ☞

### **Incidência**

A prevalência exata do líquen escleroso (LE) é desconhecida. Acredita-se que 1% das mulheres pode ser acometido por essa doença. É mais comum nas mulheres do que nos homens, com predomínio nas meninas na fase pré-puberal e nas mulheres pós-menopausa. Essa incidência sugere influência hormonal para a doença.

O LE atinge também homens desde a puberdade até a idade adulta.

### **Etiopatogenia**

A etiopatogenia do LE é desconhecida. Estudos relatam alterações do colágeno na derme papilar. Em 1986, Douglas e Barnes constataram ausência da colagenase no líquen, estando a enzima inibidora do colágeno aumentada. Outros relatos sugerem distúrbio enzimático relacionado à diminuição da ação da 5-alfa-redutase na pele perineal.

A influência genética relacionando LE e HLA A 29 e B 44 (antígenos leucocitários) também foi sugerida para explicar a etiopatogenia. Em 1991, Carli et al. concluíram que o sistema imune da pele está envolvido na patogênese do LE vulvar. O estudo imuno-histoquímico de biópsias de pele vulvar observou um número aumentado de células de Langerhans na epiderme em todas as fases evolutivas da doença, o que pode, então, explicar sua evolução progressiva e não autolimitada.

Investigações demonstram maior relação na taxa de mulheres com LE e hipotireoidismo, demonstrando associação a processos autoimunes. Outras teorias tentam explicar o LE vulvar baseado em doenças infecciosas, como a manifestação por *Mycobacterium fortuitum* (responsável pela esclerodermia) ou pela *Borrelia burgdorferi*.

### **Histologia**

Autores como Laymon, Herrilt e Ames caracterizam o LE das seguintes formas:

- Epiderme com hiperqueratose folicular;
- Atrofia da epiderme;
- Edema subepidérmico;
- Degeneração do colágeno;
- Degeneração das fibras reticulares;
- Degeneração das fibras elásticas;
- Alterações inflamatórias com degeneração de terminações nervosas e infiltrado linfocitário;
- Degeneração hidrópica da camada basal;
- Mitocôndrias volumosas;
- Retículo endoplasmático e complexo de Golgi com microvacúolos.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico do LE é clínico (Figuras 3 e 4), tendo na biópsia sua confirmação. O sintoma mais frequente é o prurido vulvar ou a queimação local, além da pele esbranqui-





**Figura 3** Líquen escleroso e atrófico (desaparecimento dos pequenos lábios e fusão do capuz do clitóris com mudança total da arquitetura vulvar), mostrando o introito vaginal (seta). ⚕



**Figura 4** Líquen escleroso e atrófico da vulva. ⚕



çada, com aspecto de pergaminho. Nos casos avançados, há fusão de pequenos e grandes lábios, fimose do capuz do clitóris, além de fissuras, traumas locais e infecções oportunistas.

### **Diagnóstico diferencial**

- Líquen simples crônico.
- Vulvite diabética.
- Líquen plano.
- Vulvovaginites.
- Neoplasias de vulva.
- Vitiligo.

### **Tratamento**

#### *Corticosteroides tópicos*

Recomenda-se o uso do propionato de clobetasol a 0,05% como primeira escolha, com dose recomendada em pequenas quantidades, massageando a pele da vulva, no seguinte esquema:

- 1ª semana: 3 vezes/dia.
- 2ª semana: 2 vezes/dia.
- 3ª semana: 1 vez/dia até o retorno (em 2 meses).

#### *Propionato de testosterona a 2% em vaselina sólida*

Estudos demonstram que a eficácia é inferior à do clobetasol. A posologia sugerida é 1 vez/dia por, no máximo, 9 meses. Para melhora do prurido, pode-se utilizar hidrocortisona a 2% em dias alternados.

#### *Cirurgia, laser, terapia fotodinâmica e crioterapia*

A cirurgia para o LE não é indicada caso haja associação com neoplasias ou em casos de cicatrizes. Estudos avaliaram que 9 de 12 pacientes obtiveram melhora de 50% da doença com crioterapia.

A terapia fotodinâmica com ALA obteve significado progressivo. Em homens com estenose de meato uretral por causa do líquen, houve melhora do quadro, com dilatação uretral associada ao clobetasol.

O *laser* também pode ser usado nesses casos. Em crianças, a cirurgia para circuncisão de fimose tem sido substituída pelo uso tópico de corticosteroides.

#### *Retinoides tópicos*

Também foram testados, mas não têm resposta melhor do que os corticosteroides.



***Antibioticoterapia***

Usada na correlação com infecção por *Borrelia*.

***Tracolumus e o pimecrolimus (imunomoduladores locais)***

Utilizados nos casos em que não se obteve sucesso com clobetasol.

**Lubrificante na vulva**

Para pacientes assintomáticas, mesmo sem o uso da medicação, pois o controle deverá ser feito.

**COMENTÁRIOS**

O risco de malignização do LE é de cerca de 4%. O seguimento dessas pacientes deve ser feito anualmente nos casos controlados e, a cada mudança de sinal ou sintoma, deve-se realizar nova biópsia. As pacientes com LE da vulva podem e devem ser tratadas e acompanhadas pelo ginecologista geral, devendo ser encaminhadas para o especialista caso não respondam ao tratamento correto, caso o patologista tenha deixado alguma dúvida no diagnóstico e caso haja atipia associada. Nesses casos, uma nova biópsia poderá ser necessária, assim como, no prurido persistente, diabetes e candidíase devem ser afastadas.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Bovo AC, da Silva ID, Takita LC, Fochi J, Stavale JN, Marks G et al. A comparative study of MMP-2 in vulvar neoplasms. *Gynecol Oncol* 2007; 93(2):454-7.
2. Gomes PAJ. Líquen escleroso vulvar: estudo dos marcadores Ki 67 e p53 antes e após o tratamento com clobetasol a 0,05%, testosterona a 2% e um placebo. Área de dermatologia. São Paulo: Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.
3. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SKB, Lorenz K, Raymond HK, Susan K. Lichen sclerosus – Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 1998; 43:790-4.
4. Sinha P, Sorinola O, Luesley DMP, Sinha O, Sorinola L, David M. Lichen sclerosus of the vulva – Long term steroid maintenance therapy. *J Reprod Med* 1999; 44:621-4.
5. Tatnall FM, Cox NH, Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *British J Dermatol* 2002; 147:640-9.

## Questões

**1. A origem do líquen escleroso parece estar relacionada a causas:**

- a. Infecciosas.
- b. Infecciosas, traumáticas e hormonais.
- c. Infecciosas, genéticas, autoimunes e hormonais.
- d. Somente hormonais.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. O tratamento de escolha para o líquen escleroso é:**

- a. Corticosteroides tópicos.
- b. Testosterona.
- c. Antibióticos.
- d. Somente medicação oral.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. O risco de malignização do líquen escleroso é de:**

- a. 10%.
- b. 50%.
- c. 4%.
- d. 15%.
- e. 100%.





# Neoplasia Intraepitelial Vulvar

C A S O 64

Lana Maria de Aguiar  
Cristiane Lima Roa  
Fatima Moreno Pires  
Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

M.L.F., 44 anos de idade, empregada doméstica, casada, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Coceira na vagina há 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Refere prurido vulvar há 8 meses. Há 7 meses, percebeu lesões verrucoides na vulva, e, nessa ocasião, suspeitou que o parceiro também apresentava lesões semelhantes. Procurou o posto de saúde, onde foi submetida à biópsia, cujo diagnóstico foi de condiloma acuminado, e, a seguir, iniciou tratamento com ácido tricloroacético (ATA). Fez apenas uma sessão e não retornou mais ao médico. Há 4 meses, notou “ferida” funda no períneo, pouco dolorosa, sem secreção e que vem aumentando de volume.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Tabagista (2 maços/dia).

**Antecedentes familiares** Mãe cardiopata.



**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 16 anos de idade. Relata ter tido cinco parceiros, sendo o atual, há 2 anos, caminhoneiro, procedente da Bahia.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Metódo anticoncepcional** Preservativo.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Aparelho cardiovascular e pulmonar sem alterações.
- Não há lesões em outras áreas do corpo.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- OGE: Lesão ulcerada, com fundo granulomatoso, limpo, bordas irregulares, hipertróficas, com superfície de cor branca e hipercrômica, de aproximadamente 5 cm de diâmetro, indolor ao tato, que se estende da fúrcula vulvar até a região perianal, com infiltrado edematoso. Linfonodos inguinais bilaterais palpados, indolores, endurecidos, de aproximadamente 2 cm de diâmetro (Figura 1).
- OGI: Sem alteração, colhida citologia oncótica adequada e negativa.

## EXAMES COMPLEMENTARES

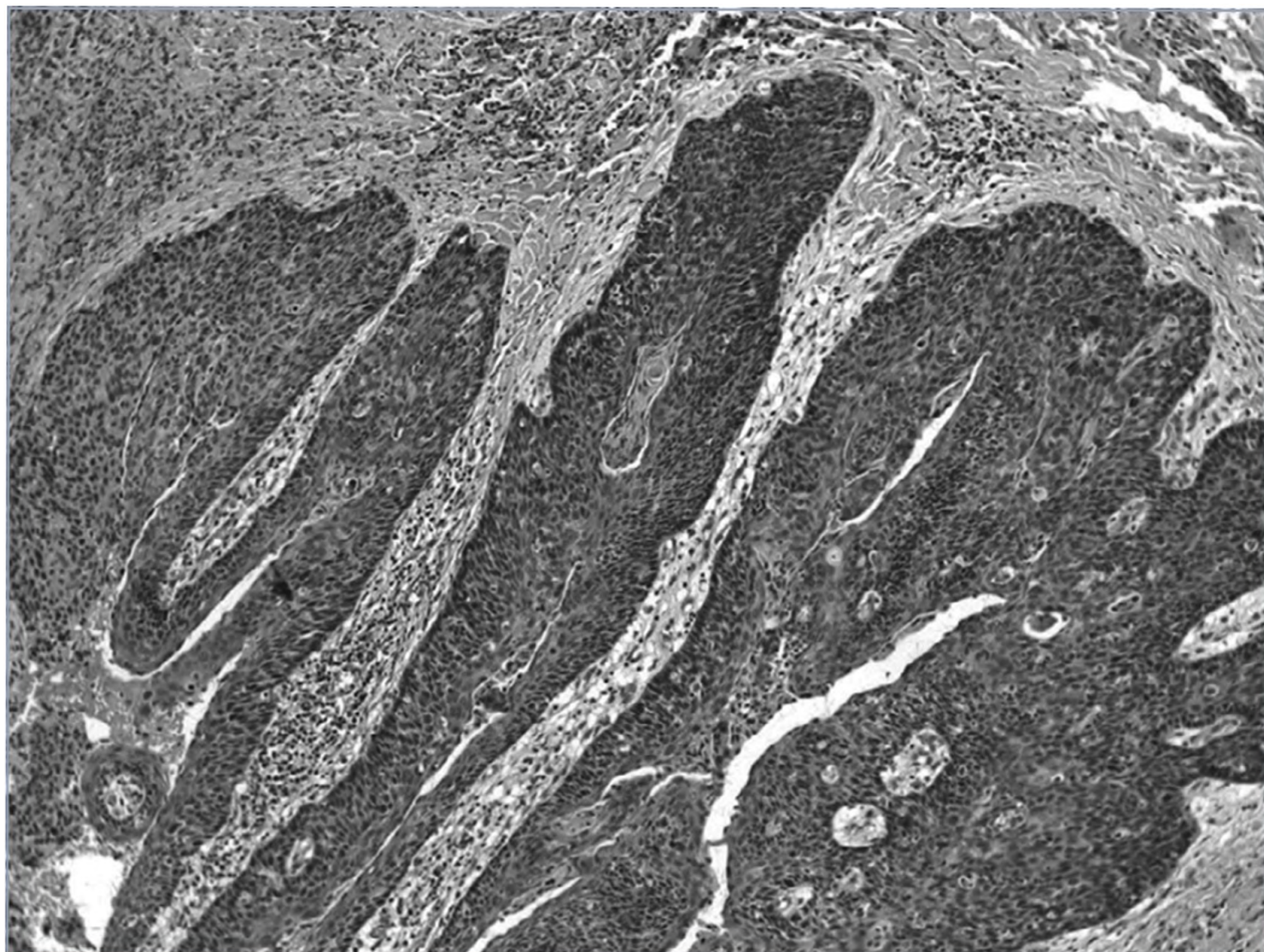
### Laboratoriais

- Pesquisa de *Treponema pallidum* em campo escuro (negativos).
- Bacterioscopia: Gram e pesquisa de *Haemophilus ducreyi* (negativos).
- Sorologias: HIV, VDRL (negativos).
- Hemograma completo (normal).
- Biópsia da borda da lesão (pele sã e ulcerada).
- Anatomopatológico (AP): neoplasia intraepitelial vulvar com alterações citoarquiteturais compatíveis com HPV (Figura 2).
- Resultado anatomopatológico definitivo: Carcinoma de células escamosas, subtipo queratinizante, moderadamente diferenciadas.





**Figura 1** Úlcera vulvar. ㉟



**Figura 2** Exame anatomopatológico. ㉟



## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Úlcera genital.

### Diagnóstico etiológico

- Donovanose.
- Sífilis.
- Cancroide.
- Câncer de vulva.

### Diagnóstico clínico

- Úlcera genital crônica.

## TRATAMENTO

A paciente foi encaminhada ao Setor de Oncologia, onde recebeu orientação e medicação para parar de fumar e para que o parceiro também fosse examinado.

## COMENTÁRIOS

A neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) é uma doença benigna que acomete mulheres em várias faixas etárias. Seu diagnóstico é feito a partir da suspeita clínica, que será confirmada pelo exame anatomopatológico. A biópsia deverá ser feita sempre compreendendo a pele da borda da área lesionada, de preferência em dois locais, pois, muitas vezes, há lesão invasiva que não foi evidenciada em uma das biópsias.

A NIV consiste na presença de queratinócitos anormais no epitélio vulvar, com potencial de transformação maligna. Segundo a Sociedade Internacional para Estudos das Doenças Vulvovaginais (ISSVD), atualmente, a NIV é III, pois NIV I, em geral, corresponde à reação inflamatória do epitélio vulvar e a NIV II é rara e pouco reprodutiva. Essa sociedade classificou a NIV em:

- Tipo usual:
  - verrucoso;
  - basaloide;
  - misto (verrucoso/basaloide).
- Tipo diferenciado.
- Tipo não classificado.

A NIV usual corresponde à maioria das NIV, está relacionada ao HPV 16 e é mais frequente entre os jovens. Suas lesões são multicêntricas e o tabagismo é considerado fator de risco.

A NIV diferenciada corresponde a 2 a 10% dos casos de NIV, acomete, em geral, mulheres na pós-menopausa, é unifocal e está associada a dermatoses vulvares, como o líquen escleroso, o líquen plano e o líquen simples crônico da vulva. Seu potencial oncológico é maior.

A NIV usual tende a ser uma lesão assintomática, com prurido e, às vezes, com sensação de queimação, edema e dispareunia. Pode ter coloração marrom, branca, cinza ou vermelha, plana ou elevada, com superfície espessada, dentro de uma lesão benigna, como o líquen escleroso vulvar. É de difícil diagnóstico, o que justifica a importância do seguimento das pacientes com dermatoses vulvares crônicas.

O tratamento da NIV tem como objetivo aliviar os sintomas, preservar a anatomia vulvar e prevenir a invasão, mas depende da localização anatômica, das doenças associadas e da adesão ao tratamento. A vulvectomy foi o tratamento de eleição, mas causa grande morbidade cirúrgica. Excisão ampla da pele da vulva afetada pelas lesões, seguida de enxerto cutâneo (*skinning vulvectomy*) pode ser utilizada para NIV multifocal e extensa. Técnicas destrutivas evitam deformação da vulva, com a desvantagem da inexistência de material para estudo histológico. Na NIV diferenciada, o tratamento de escolha é a exérese da lesão.

Embora a cirurgia seja o tratamento padrão para a NIV, opções medicamentosas estão sendo estudadas, sem aprovação até o momento, pela Food and Drug Administration para o tratamento da NIV.

Terapia fotodinâmica (TFD), utilizando agente tópico fotossensibilizante e luz, tem demonstrado sucesso terapêutico em cânceres de pele não melanomas e na doença de Paget. Há vantagens nessa terapia pela não formação de úlceras ou cicatrizes.

Assim, sendo assintomáticas em 50% das eventualidades, apresentando prurido, irritação ou sangramento discretos, as pacientes devem ser sempre examinadas após anamnese cuidadosa, pois o exame histológico será sempre indicado na presença de lesões suspeitas ou em casos de úlceras genitais com duração de mais de 4 semanas. Essas biópsias devem ser realizadas de maneira adequada, com retirada de material suficiente e informações clínicas ao médico patologista.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bie RP, van de Nieuwenhof HP, Bekkers RL, Melchers WJ, Siebers AG, Bulten J et al. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia related vulvar cancer have an increase risk of cervical abnormalities. *British Journal of Cancer* 2009; 101:27-31.
2. Jones RN, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106(6):1319-26.
3. Lai KN, Mercúrio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatologia Therapy* 2010; 23:477-84.



4. Moutinho-Fonseca JA. Neoplasia intraepithelial vulvar: um problema atual. Rev Bras Ginecol Obstet 2008; 30(8):420-6.
5. Nieu Wenaf HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. European Journal of Cancer 2009; 45:851-6.

## Questões

**1. O que se deve fazer em paciente com ulceração vulvar há mais de 4 semanas?**

- a. Raspado da lesão.
- b. Biópsia do centro da lesão.
- c. Biópsia das bordas da lesão.
- d. Sorologia para DST.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. É diagnóstico diferencial em caso de úlcera genital:**

- a. DST.
- b. Câncer.
- c. NIV.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. A NIV diferenciada deve ser tratada com:**

- a. ATA.
- b. Imunomoduladores.
- c. TFD.
- d. Exérese cirúrgica.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Fabiane Freire Teixeira Sarmanho

Lucivanda Pontes Fonteles

Elsa Aida Gay de Pereyra

### IDENTIFICAÇÃO

M.A.B., 78 anos de idade, casada, doméstica, católica, natural e residente da cidade de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa principal** Corrimento e sangramento vaginal.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente foi encaminhada ao Setor de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para seguimento citocolposcópico por câncer ginecológico prévio.

Refere tratamento para câncer de colo uterino (estadiamento IIb), em 1998, com radio e braquiterapia. Desde então, está em seguimento citocolposcópico no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior, e em seguimento oncológico.

Na ocasião da consulta, queixava-se de leucorreia esverdeada intensa há 20 dias e sangramento vaginal moderado esporádico há 30 dias.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Relata dor abdominal em região hipogástrica de intensidade leve, que melhora com o uso de analgésicos. Nega queixas gastrointestinais e urinárias e febre.

**Antecedentes pessoais** Relatou câncer de colo uterino IIb em 1998, tratado com radio e braquiterapia, e neoplasia intraepitelial cervical de alto grau na citologia cervicovaginal



em 2003. Nega diabetes melito ou hipertensão arterial e relata cirurgias para correção de hérnia inguinal. Refere alergia a iodo e penicilinas.

**Antecedentes familiares** Nega câncer ginecológico na família ou demais patologias relevantes.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade, com ciclos menstruais eumenostrícos. Nega acompanhamento ginecológico de rotina prévio ao câncer e refere menopausa aos 49 anos de idade. Nega terapia de reposição hormonal, doenças sexualmente transmissíveis (DST) ou história de HPV.

**Antecedentes obstétricos** Refere 9 gestações, com 6 partos normais e 3 abortos, e seguimento pré-natal sem intercorrências obstétricas. Nega hipertensão ou diabetes gestacional.

**Antecedentes sexuais** Refere primeiro coito aos 14 anos de idade; parceiro único. Nega vida sexual há 20 anos.

**Método anticoncepcional** Método de ovulação Billings durante a menacme.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Estado geral: regular. Eupneica, acianótica, anictérica, hipocorada +/4, emagrecida.
- Peso: 50 kg.
- Altura: 1,68 m.
- IMC: 25,7 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 130 × 90 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Nódulos impalpáveis, mamilos preservados, expressão negativa, sem retrações ou abaulamentos.
- Abdome: Tenso, endurecido na região inferior, diástase de reto, doloroso à palpação profunda em fossa ilíaca esquerda, sem visceromegalias palpáveis, descompressão brusca negativa.
- OGE: Vulva atrófica, com rarefação dos pelos pubianos, hiperemia no introito vaginal, sem demais alterações.
- Especular: Vagina encurtada, leucorreia amarelada discreta, colo com intensa hiperemia, paredes vaginais com diminuição da rugosidade e superfície irregular em paredes laterais, principalmente à esquerda.
- Toque vaginal: Vagina curta, colo endurecido, útero de difícil avaliação pela dor à palpação bimanual, anexos impalpáveis, fundo de saco livre.

### Colposcopia

- Vulva: Atrófica, hiperemia, introito vaginal, com epitélio acetobranco acentuado.
- Vagina: Após aplicação de ácido acético a 5%, foi evidenciado epitélio acetobranco denso com pontilhado grosseiro e mosaico irregular, principalmente no terço médio e inferior da parede vaginal lateral à direita, com extensão até o introito vaginal. Foi realizada biópsia da parede vaginal e da vulva. O teste Schiller não foi realizado (paciente alérgica ao iodo) (Figuras 1 a 3).

### EXAMES COMPLEMENTARES

O exame anatomopatológico de biópsia de vagina demonstrou neoplasia intraepitelial vaginal III (NIVA III).

### DIAGNÓSTICO

- Climatério.
- Câncer de colo uterino anterior.
- NIVA III e NIV III.

### TRATAMENTO

Diante do resultado anatomopatológico, a paciente foi encaminhada para realizar vaporização com *laser* na área atingida por NIVA III e NIV III.

Na colposcopia de controle, apresentou úlcera profunda no introito vaginal, porém, vagina com área de re-epitelização e fibrina, sendo encaminhada à oncologia pélvica.

### EVOLUÇÃO

No setor de Oncologia Pélvica, foi submetida à intervenção cirúrgica para avaliação da lesão. No estudo anatomopatológico, apresentou NIVA de alto grau padrão basaloide.

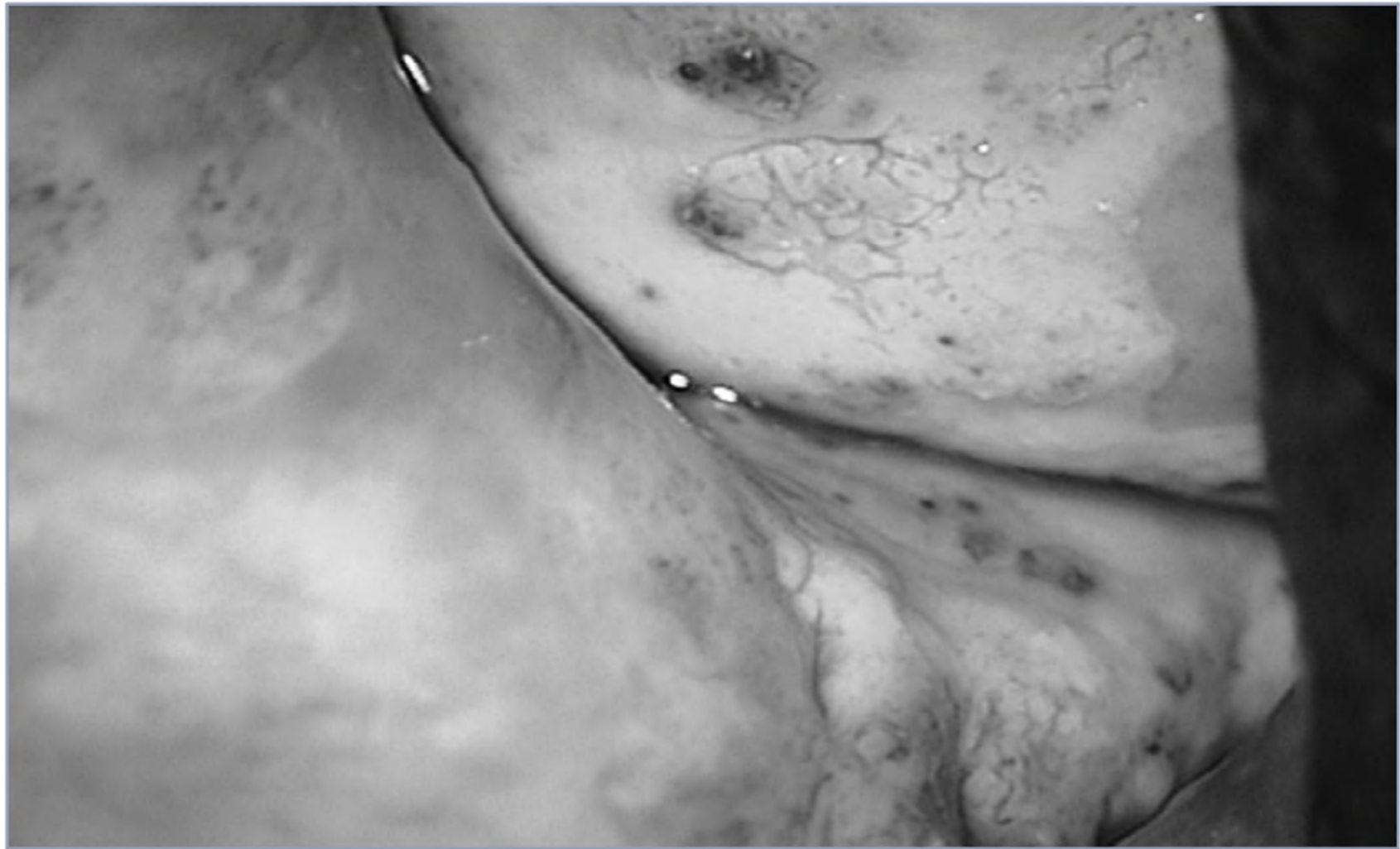
Em seguimento na oncologia, foi realizada vulvectomia bilateral com linfadenectomia inguinal, mas a paciente evolui com fístula retovaginal, abscesso subfrênico e choque séptico, indo a óbito.

### COMENTÁRIOS

Existem poucas informações sobre a história natural da NIVA; contudo, a doença parece ser semelhante à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Algumas pacientes podem ter lesões neoplásicas intraepiteliais na cérvix e na vulva e pelo menos 50 a 66% das pacientes com NIVA foram tratadas por doença semelhante da cérvix ou da vulva. A NIVA pode ocorrer como lesão isolada, mas a doença multifocal é mais comum e predominantemente subclínica e assintomática.

A NIVA corresponde a aproximadamente 0,4% das neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior, mas sua incidência tem aumentado nos últimos anos, principalmente em mulheres jovens. Espera-se que o aumento dessa incidência seja em razão da maior pesquisa citológica e colposcópica, bem como maior preocupação sobre essa condição.

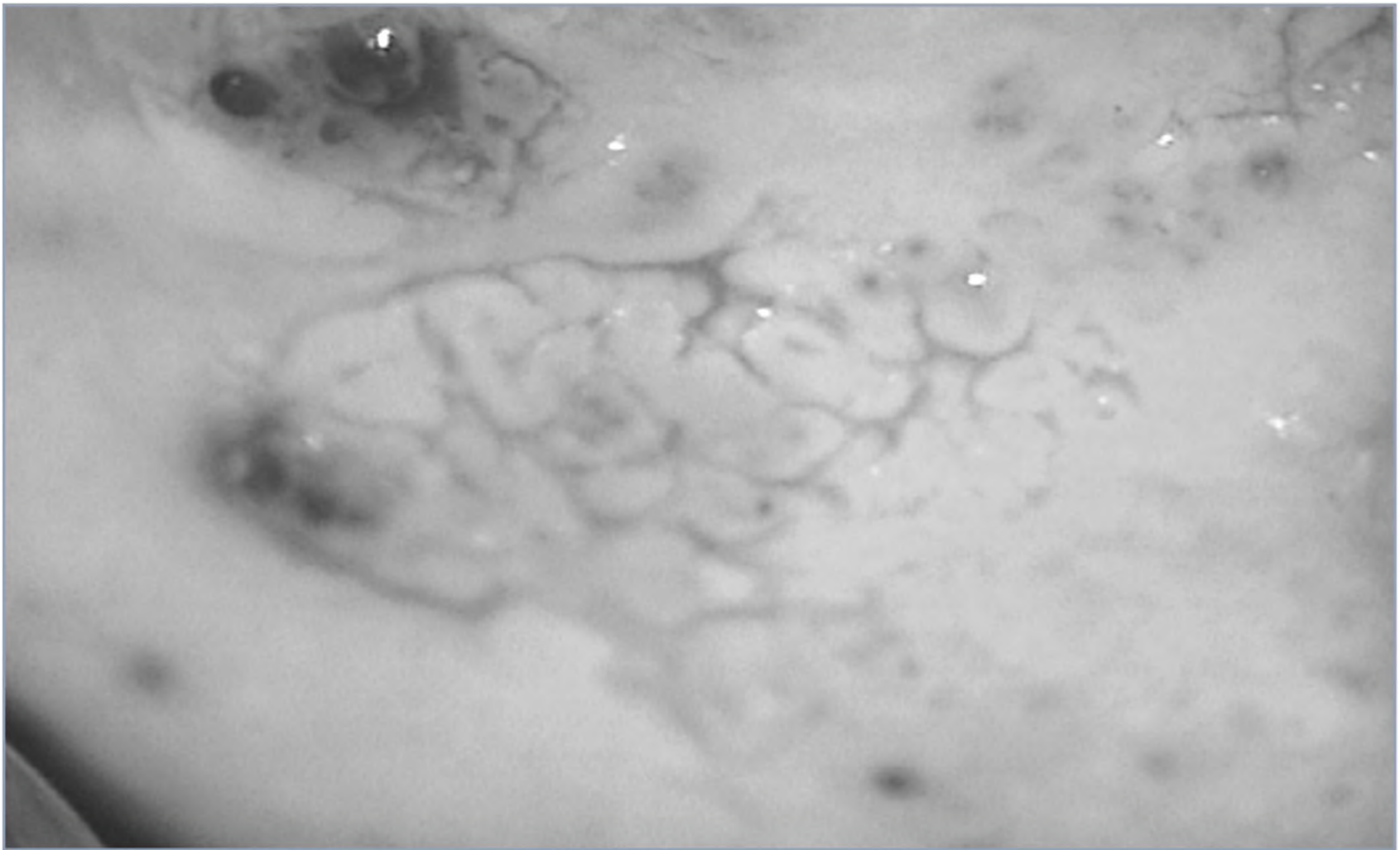




**Figura 1** Aumentada 10 vezes. ♂



**Figura 2** Aumentada 10 vezes. ♂



**Figura 3** Aumentada 6 vezes. ♂



Aproximadamente 0,9 a 6,8% das mulheres com neoplasia intraepitelial cervical possuem anormalidades epiteliais vaginais coexistentes, sendo, na maioria dos casos, confluentes à lesão cervical ou localizadas no terço superior.

Primariamente, a NIVA tende a ocorrer em mulheres sexualmente ativas em idade reprodutiva. Os principais fatores de risco são: tratamento prévio para NIC, radioterapia prévia por câncer de colo uterino, infecção por HPV e imunossupressão (transplantadas, portadores de HIV, corticoterapia crônica), além da presença de adenose vaginal. A NIVA ocorre na cúpula vaginal entre 1 a 8% das mulheres que têm histerectomia por neoplasia cervical. Na avaliação de Yalcin et al., das 24 pacientes com NIVA de alto grau, 83,3% apresentavam pelo menos um fator predisponente.

O tabagismo e a infecção pelo HPV têm sido implicados como fatores de risco para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau e carcinoma invasor no trato genital feminino. É importante ressaltar que o tempo de tabagismo e a idade precoce de iniciação do uso de cigarros estão associados a um aumento no risco de lesão de alto grau no colo uterino. Daling et al. observaram que o diagnóstico de tabagismo tem uma forte associação para o desenvolvimento de NIVA III e de câncer invasor da vagina.

Similarmente ao que ocorre no colo uterino, essas neoplasias estão altamente associadas ao HPV, sendo este o provável agente carcinogênico da NIVA e do carcinoma invasivo da vagina.

As mudanças no epitélio da mucosa vaginal são de origem escamosa e classificadas em NIVA I, II ou III, de acordo com a gravidade da lesão. Essas alterações podem progredir para carcinoma invasor, mas a incidência de NIVA e a progressão para doença invasiva são desconhecidas.

O potencial maligno dessas lesões é provável, mas a história natural não é bem definida. A lesão que tem real risco evolutivo é a NIVA III; já a NIVA I tem significado duvidoso, representando a manifestação clínica da infecção pelo HPV.

As NIVA II e III localizam-se, com maior frequência, no terço superior da vagina, 57% ocorrendo na parede posterior (fundo de saco vaginal), 27% na anterior e 16% nas paredes laterais, enquanto os processos benignos e as lesões por HPV são mais frequentes no terço inferior. As NIVA I e II ocorrem em jovens. O achado isolado de NIVA é raro e ocorre geralmente associado à neoplasia intraepitelial vulvar.

O terço superior da vagina é suscetível ao desenvolvimento de displasia e carcinoma *in situ*, independentemente de a paciente ter sido submetida à histerectomia para tratar neoplasia intraepitelial no passado. Todas essas lesões neoplásicas podem progredir para câncer invasivo, de modo que mulheres que fizeram histerectomia e têm história de infecção pelo HPV ou neoplasia intraepitelial devem continuar fazendo triagem citológica periódica da cúpula vaginal.

Lesão semelhante pode se desenvolver depois da irradiação de uma neoplasia pélvica. Alguns autores declararam que a incidência de neoplasia cervical ou vaginal é de 20%. Em geral, esses tumores são assintomáticos e detectados pelos exames citológicos



vaginais rotineiros. Os tumores invasivos novos em uma área irradiada geralmente se desenvolvem 15 a 30 anos depois da irradiação terapêutica. Além disso, a NIVA pode reaparecer muitos anos depois, impondo a essas pacientes a necessidade de fazer acompanhamento a longo prazo.

Wiener et al., baseados em seus estudos, relataram que o índice cumulativo para NIVA após histerectomia por lesão pré-invasiva do colo uterino foi de 0% em 10 anos, 0,8% em 15 anos e 2% em 20 anos. Vários pesquisadores descreveram uma “resposta de campo” envolvendo o epitélio escamoso do trato genital inferior, incluindo cérvix, vagina e vulva, que são afetadas simultaneamente pelo mesmo agente carcinogênico. A vagina não possui zona de transição, enquanto, na cérvix, as células epiteliais imaturas são afetadas pelo HPV.

Pesquisadores sugeriram a hipótese de que os mecanismos de penetração desse vírus envolvem abrasões provocadas pelo coito ou pelo uso de tampões absorventes. O HPV pode começar a se proliferar em uma abrasão em cicatrização, por um mecanismo semelhante ao que se observa na zona de transição cervical.

As lesões condilomatosas do trato genital inferior geralmente têm displasias associadas. Por essa razão, a proliferação condilomatosa da vagina deve ser biopsada antes do tratamento.

Como ocorre com outras neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior, a NIVA caracteriza-se pela interrupção da maturação das células epiteliais, o que está associado à hipercromatose clara e ao pleomorfismo com aglomerações celulares. A espessura da anormalidade epitelial classifica as diferentes lesões em NIVA I, II e III. O grau III é sinônimo de carcinoma vaginal *in situ*.

A NIVA deve sempre ser suspeitada durante a investigação de esfregaços citológicos anormais e o seguimento após tratamento de NIC ou carcinoma do colo ou corpo uterino, e na presença de lesões HPV- induzidas na região anogenital.

O diagnóstico de NIVA é difícil, pois as lesões são assintomáticas; no entanto, podem ser suspeitadas por uma lesão visível na vagina ou por uma citologia cervicovaginal alterada, com colo do útero normal ao exame colposcópico e curetagem endocervical normal, ou pelo encontro de células vaginais anormais em mulheres histerectomizadas.

A avaliação colposcópica da vagina fornece informações importantes, como extensão e localização das lesões, e orienta a biópsia dirigida para o local de maior alteração. Na colposcopia, a NIVA geralmente apresenta, além de acetobranqueamento, superfície áspera ou espiculada, sendo de difícil visualização em virtude da rugosidade própria da vagina. O padrão vascular associado à NIVA é predominantemente o pontilhado e mais raramente o mosaico. Quanto à localização da NIVA, a maioria ocorre no terço superior, sendo o terço médio e inferior acometido por menos de 10% das lesões. A maioria das lesões é multifocal.

Várias formas de tratamento da NIVA são possíveis, dependendo da idade da mulher e da gravidade, da localização e da extensão da lesão. O tratamento é difícil e não



existe consenso sobre o método mais eficaz. Pode ser destrutivo ou excisional e as terapias usualmente empregadas são: excisão local, 5-fluorouracil intravaginal, aplicação de ácido tricloroacético (ATA) 70 a 80% nas lesões, vaporização a *laser*, radioterapia, eletrocautério, crioterapia ou, atualmente, imunomoduladores.

A maioria dos estudos sobre NIVA inclui um pequeno número de pacientes e não define o tempo de seguimento para determinação de cura ou recidiva.

Apesar de existirem várias opções terapêuticas para o tratamento das lesões clínicas HPV-induzidas, quase todos os tipos de tratamento possuem taxas de resposta em torno de 50 a 75%, sendo as taxas de recorrências em torno de 30%. Aproximadamente 80% dos pacientes obtêm cura dentro do primeiro ano de tratamento, enquanto que o restante (20%) necessitará de terapias múltiplas a longo prazo.

A podofilina e o 5-fluoracil estão em desuso e não são recomendados em razão de riscos potenciais de toxicidade e de reações adversas.

As lesões únicas e bem delimitadas podem ser tratadas com a utilização de ATA a 70 ou 80% localmente, em aplicações semanais por até 4 semanas. Cuidados devem ser tomados para que o produto não escorra na superfície vaginal sadia, provocando ulcerações vaginais.

A vaporização a laser de CO<sub>2</sub> é uma excelente opção terapêutica por sua precisão cirúrgica, seletividade, boa cicatrização e preservação da função sexual, além de ter baixo risco de complicações. É possível uma profundidade de ablação em torno de 1 mm, além de a abordagem poder ser feita no colo e na vagina concomitantemente. Os critérios para optar por esse método são a visualização completa da lesão e a exclusão de invasão. As desvantagens do método seriam o alto custo do equipamento e o treinamento especializado para manuseio. As taxas de sucesso nas NIVAS variam de 68 a 87% dos casos, com uma ou mais sessões, respectivamente.

Até o momento, o objetivo do tratamento da NIVA é a remoção da doença clínica e visível por meio da destruição com métodos destrutivos e/ou excisionais, não atuando diretamente na causa do problema, isto é, no HPV. Por esse motivo, recorrências são frequentes (30 a 50%) por meses ou anos em virtude da replicação viral que ocorre no tecido periférico à lesão tratada. Acredita-se que isso seja por causa da presença do HPV na forma latente, que é localizado no tecido adjacente à área tratada, aparentemente normal. Agentes imunomoduladores, como imiquimod e interferon, poderiam estimular resposta imune nesses indivíduos.

O interferon (IFN) possui atividade antiviral, antiproliferativa e antiangiogênica. O interferon interfere no ciclo celular e diminui o crescimento de queratinócitos infectados pelo HPV. Atualmente, o IFN- $\alpha$ -2b, IFN- $\alpha$ -n1 e IFN- $\alpha$ -n4 são aprovados pela FDA para tratamento dos condilomas anogenitais por meio de injeção intralesional. Para evitar efeitos sistêmicos, devem-se tratar no máximo 5 verrugas por ciclo de tratamento. O imiquimod é modificador da resposta biológica, mimetizando o que ocorre na resposta imune normal quando o HPV é reconhecido pelo sistema imune. Ele potencializa a



produção do interferon, que possui efeito antiviral, antiproliferativo e antiangiogênico. Estimula também as células Langerhans, principais células apresentadoras de antígenos da epiderme, a migrarem até os linfonodos e a ativarem a produção de células T HPV-específicas.

A produção aparente de citocinas (entre elas o IFN, TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) é vista dentro de 2 horas após a aplicação de imiquimod. A concentração máxima é alcançada em 8 horas e permanece elevada por, no mínimo, 24 horas.

O imiquimod induz uma variedade de citocinas, importantes sinalizadores das células que estimularão a imunidade inata e a celular mediada. Estudos em pacientes com condilomas anogenitais mostram que o tratamento com imiquimod também estimula o aumento significativo do RNAm de células T CD4+ dentro do tecido do condiloma. Isso sugere ativação da resposta celular medida semelhante à observada na regressão espontânea de verrugas, caracterizada pela predominância de células T CD4+ no local da verruga.

O tratamento com imiquimod reduz a carga viral do HPV em cerca de 90%, o que pode ajudar a prevenir recorrências. Além disso, pode levar ao desenvolvimento de memória imunológica ao HPV, o que preveniria a recorrência.

Um estudo preliminar mostrou resposta a distância, com regressão de lesões em vagina e cérvix, em 4 mulheres tratadas com imiquimod por condilomas externos. Entretanto, futuros estudos são necessários para investigar o modo de ação do imiquimod na proteção em longo prazo da infecção pelo HPV.

Dados demonstram que o imiquimod *in vivo* e *in vitro* induzem diretamente nas citocinas antivirais e nos imunomoduladores de monócitos, macrófagos e células dendríticas. Essas citocinas imunomoduladoras têm potencializado a imunidade Th1. A praticidade da autoaplicação, a boa tolerabilidade, o mecanismo único de ação e a alta taxa de resolução mantida fazem do imiquimod uma terapia de primeira linha para verrugas genitais externas e de segunda linha quando outras terapias não têm sucesso.

Em relação às terapias citodestrutivas, os imunomoduladores como o imiquimod têm a vantagem de causar menor dano tecidual, pois podem ser aplicados pelo próprio paciente e por possuírem baixo índice de recidivas (13%). As opções de tratamento devem ser discutidas com o paciente levando em conta o custo, a eficácia, a conveniência, o volume e a distribuição da lesão, e os possíveis efeitos adversos.

A escolha de método ambulatorial ou autoaplicável deve ter concordância do paciente. A terapia combinada também é empregada com bons resultados. Hoyme et al. utilizaram *laser* associado ao imiquimod e apenas 7,3% dos pacientes tiveram recidiva no seguimento de 6 meses.

Deve-se dar preferência aos métodos excisionais ou à vaporização a *laser* em lesões extensas, quando o paciente está ansioso e deseja remoção imediata dos condilomas anogenitais. Na presença de recidiva, pode-se utilizar terapia imunomoduladora e domiciliar.

Nos casos em que não se observa melhora após 4 semanas ou resposta parcial após 8 semanas, é importante considerar a troca do método de terapia. Exceção a essa regra



é a terapia com imiquimod tópico, que está associada a uma substancial taxa de regressão em até 16 semanas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arany I, Tyring SK, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH et al. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res* 1999; 43(1):55-63.
2. Berman B, Poochareon VN, Villa AM. Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream. *Skin Therapy Lett* 2002; 7(9):1-6.
3. Cardosi JR, Bomalaski JJ, Hoffman MS. Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:685-703.
4. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(6):768-74.
5. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B et al. A population based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263-70.
6. Davis GD. Colposcopic examination of vagina. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20:217.
7. De Palo G, Stefanon B. Doenças da vulva. In: De Palo G. *Colposcopia e patologia do trato genital inferior*. São Paulo: MEDSI, 1996. p.329-62.
8. Diakomanolis E, Haidopolus D, Stefanidis K. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *N Engl J Med* 2002; 347(5):374.
9. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313(13):784-8.
10. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(6):554-60.
11. Hoyne UB, Hagedorn M, Schindler AE, Schneede P, Hopfenmuller W, Schorn K et al. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10(2):79-88.
12. Jones RW, Park JS, McLean MR, Shah KV. Human papillomavirus in women with vulvar intraepithelial neoplasia III. *J Reprod Med* 1990; 35:1.124.
13. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulvar in young women. *J Reprod Med* 2000; 45-613.
14. Nwabineli NJ, Monaghan JM. Vaginal epithelial abnormalities in patients with CIN: clinical and pathological features and management. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(1):25-9.
15. Sherman JF, Mount SL, Evans SMF, Skelly J, Simmons-Arnold L, Eltabbakh GH. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecologic Oncology* 2008; 110:396-401.



16. Sopracordevole F, Parin A, Scarabelli S, Guaschino S. La laser chirurgia nel trattamento conservativo della neoplasia intraepiteliale vaginale (VAIN). *Minerva Ginecol* 1998; 50:507-12.
17. Sugase M, Mstsukura T. Distinct manifestations of human papillomavirus in the vagina. *Int J Cancer* 1997; 72:412-5.
18. Tolstrup J, Munk D, Tomsen BL, Svare E, van den Brule AJ, Grønbaek M. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(9):1114-9.
19. Van Seters M, Van Beurden M, Tem Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358(14):1465-73.
20. Wiener JJ, Sweetnam PM, Jones J M. Long term follow-up of women after hysterectomy with a history of pré-invasive câncer of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 18:188-91.
21. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2003; 106:64-8.

## Questões

**1. No exame colposcópico da vagina, é considerado(a) importante:**

- a. A boa fixação do azul de toluidina.
- b. O exame do terço da parte posterior.
- c. O uso de ácido acético a 2% (imprescindível).
- d. A verificação cuidadosa da cúpula vaginal em histerectomizadas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. A NIVA é diagnosticada por meio de exame colposcópico metódico. Qual dos itens é considerado raro ao exame colposcópico?**

- a. Mosaico.
- b. Pontilhado.
- c. Epitélio acetobranco.
- d. Imagem iodo-negativa.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Não é fator predisponente da NIVA:**

- a. Infecção pelo papilomavírus humano.
- b. Vaginose bacteriana recorrente.
- c. Exposição intraútero ao dietilestilbestrol.
- d. Radioterapia prévia para tratamento de neoplasia genital.
- e. Todas as anteriores não são fatores predisponentes.

# Neoplasia Intraepitelial Cervical

C A S O 66

Peterson Leandro Raymundo  
Ana Marta Monteiro de Souza  
Marcia Farina Kamilos  
Maricy Tacla

## IDENTIFICAÇÃO

G.N.S.G., 41 anos de idade, parda, casada, dona de casa, natural de Alagoas, residente em São Paulo há 38 anos.

## ANAMNESE

**Queixa e duração/História pregressa da moléstia atual** A paciente traz várias citologias oncológicas alteradas colhidas em unidade básica de saúde:

- 5/7/1989: Inflamação.
- 7/10/1994: Lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC 1).
- 26/2/1995: Inflamação.
- 5/1/1996: Inflamação.
- 12/5/1997: LIEBG (NIC 1).
- 26/11/1998: Inflamação.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Relata arritmia cardíaca ocasional e depressão já tratada no passado. Refere alergia ao paracetamol e não se encontra em uso de medicamentos.



**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa; pai hipertenso, diabético e com arritmia cardíaca, primos cardiopatas, tio materno com câncer de próstata e tia materna com câncer de útero.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 9 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 18 anos de idade, apenas um parceiro durante a vida, sem problemas de saúde.

**Antecedentes obstétricos** Cinco gestações, sendo dois partos vaginais normais, um vaginal a fórceps, uma cesariana e um aborto, que foi espontâneo e necessitou de curetagem complementar. Na terceira gestação, apresentou crise de eclâmpsia.

**Método anticoncepcional** Preservativo.

## CONDUTA

Foi coletada nova citologia oncológica, cujo resultado foi de inflamação. A colposcopia revelou pólipos endocervicais, junção escamocolumnar (JEC) -3, epitélio acetobranco denso adentrando o canal e orifícios glandulares espessados. Foram realizadas exérese do pólipo e biópsia e os resultados foram pólipo sem atipias e LIEAG (NIC 3).

Foram colhidos exames, sendo: HIV negativo, VDRL negativo, hepatite A imune, hepatite B imune e hepatite C negativo.

Realizou-se cirurgia de alta frequência (CAF), com retirada de um fragmento ( $2 \times 1,5 \times 0,3$  cm) e resultado de LIEAG (NIC 3) com extensão glandular, margens laterais livres e LIEAG (NIC 3) no canal. Estudos mostram que algumas pacientes com mais de 40 anos de idade com persistência de NIC 1 à citologia, mesmo com colposcopia insatisfatória, foram beneficiadas com a CAF.

Após 6 meses, a paciente voltou para o primeiro controle, apresentando citologia oncológica inflamatória com *Gardnerella vaginallis* e colposcopia normal com JEC 0/0. No segundo controle, passados mais 6 meses, apresentou citologia oncológica inflamatória e colposcopia normal com JEC 0/0. No ano seguinte, teve dois resultados de citologias oncológicas inflamatórias.

A paciente retornou somente após 2 anos, apresentando colposcopia normal com JEC 0/0 e a citologia oncológica também normal. Recebeu, então, alta do serviço, com orientação de acompanhamento em unidade básica de saúde.

Há, na literatura, dados que sugerem que é necessário coletar citologia oncológica semestral por 2 anos e, se a colposcopia ou a captura híbrida for negativa, a paciente poderá retornar à rotina anual.

Quatro anos depois, a paciente retornou ao consultório sem resultados recentes e, nessa data, foi colhida uma citologia oncológica com resultado de LIEAG em epitélio es-

camoso. Foi colhida também captura híbrida para papilomavírus humano (HPV) oncogênico, com resultado positivo.

Foi realizada nova CAF, com fragmento medindo  $1,5 \times 1,4 \times 0,4$  cm e resultado de cervicite crônica inespecífica, com intensos artefatos técnicos que prejudicaram a avaliação da amostra.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Infecção pelo vírus HPV oncogênico.
- Neoplasia intraepitelial cervical de alto grau.

### Diagnóstico final

- Infecção pelo vírus HPV.

## COMENTÁRIOS

O câncer de colo uterino é o tipo mais comum que afeta mulheres nos países em desenvolvimento. Estimam-se aproximadamente 260 mil mortes por ano decorrentes desse tipo de câncer, das quais 80% ocorrem nesses países.

O agente etiológico da lesão pré-câncer e do câncer estabelecido é o HPV, um micro-organismo altamente transmissível e, hoje, considerada uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns na maioria das populações do mundo. Atualmente, sabe-se que aproximadamente 15% da população americana está infectada por HPV. A taxa de LIEAG varia de 0,5 a 1% e a de LIEBG de 3 a 5%.

São conhecidos mais de 100 tipos de HPV e sabe-se que, no mínimo, 15 tipos são responsáveis por lesões pré-malignas e malignas de colo de útero, vulva, vagina, ânus, orofaringe e pênis. Os dois tipos mais comuns disseminados pelo mundo são o 16 e o 18, responsáveis por 70% dos casos. Mulheres com persistência de HPV têm maior risco de câncer cervical, embora a maioria se torne negativa em 2 anos.

Este capítulo trata de um caso clínico de NIC ou lesão pré-cancerígena, cuja sintomatologia é bastante escassa e, mesmo quando as queixas são sangramento pós-coito, sangramento intermenstrual ou corrimento vaginal, não se encontram dados estatisticamente significativos que remetam esses sintomas à NIC. Conclui-se, então, que é uma doença assintomática e que a procura da mulher ao médico frequentemente é retardada, justificando a importância do exame periódico de rotina. Países com implementação de programas de rastreamento, como a Finlândia e a Suécia, demonstraram resultados com decréscimo de casos de NIC.

Sobre a história natural da doença, também não há dados suficientes para traçar um perfil exato do HPV, mas sabe-se que a persistência do vírus pode levar à lesão pré-cancerígena e até ao câncer invasivo. O tabagismo também vem se mostrando fator de risco importante para HPV, assim como a coleta irregular de citologia oncológica.



A investigação diagnóstica deve ser iniciada com citologia oncológica, seguida por colposcopia com biópsia, se necessário. Sabe-se que, tanto a escassez de epitélio na amostra de biópsia quanto a inexperiência do colposcopista em identificar lesões de alto e baixo grau no colo, contribuem para o grande número de colposcopias falso-negativas.

Em casos positivos de HPV, pode-se proceder à coleta de captura híbrida para detectar o tipo de vírus presente. Analisaram-se os resultados anatomopatológicos de cirurgias em pacientes com HPV e a captura híbrida para HPV de alto risco pré-tratamento, encontraram-se resultados positivos em 100% dos casos de LIEAG, 93,5% de LIEBG e 10,4% sem lesão. Em 100% dos casos de recorrência, a captura híbrida mostrou-se positiva. Assim, um resultado positivo no teste de captura híbrida antes do tratamento deve ser considerado como um fator de risco para desenvolvimento de recorrência da doença. No seguimento pós-tratamento com neoplasia intraepitelial, a captura híbrida tem se mostrado eficaz, uma vez que possui uma alta sensibilidade.

Como técnicas de tratamento, destacam-se cone a frio, conização por CAF, terapia a *laser*, entre outras. No caso em questão, optou-se por CAF e o resultado de margens laterais livres e NIC 3 no canal fez com que fosse mantida conduta expectante nos controles pós-cirurgia. Estas, resultando em negatividade, fizeram com que se orientasse alta do serviço, com seguimento em unidade básica de saúde. Todavia, quando a paciente retornou sem coletas, optou-se por fazer um novo rastreamento, que resultou em LIEAG com captura híbrida positiva para HPV oncogênico. Esse resultado foi analisado e chegou-se à conclusão de que a doença havia retornado e o tratamento se iniciaria com nova CAF, já que o anatomopatológico evidenciou apenas cervicite.

Há dados na literatura que sugerem seguir a paciente com LIEAG por 25 anos; porém, no Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, protocola-se seguimento de 5 anos com citologia oncológica e colposcopia. A captura híbrida pode ser uma alternativa auxiliar no prognóstico e detecção de recidiva ou persistência. Na alta, orienta-se o retorno se alguma citologia colhida em unidade básica de saúde resultar em alteração.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogra 2003; 3:3-13.
2. Bosh FX, Manos MM, Munõz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of papillomavirus in cervical cancer: a worldwid perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J National Cancer Institute 1995; 87(11):796-802.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Brochure on transmission, prevention, detection and management clinical of HPV nad associated conditions. Brochure HPV Information for Clinicians 2007; 3:23-5.

4. Muñoz N. Human papillomavirus and câncer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000; 19(1-2):1-5.
5. Revzina V, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. Int J STD Aids 2005; 16(8):528-37.
6. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. Vaccine 2006; 24(27-28):5571-83.
7. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. J Low Genit Tract Dis 2002; 6(2):127-43.

## Questões

**1. Diante do resultado de citologia oncológica de lesão intraepitelial de alto grau, qual é a conduta a ser tomada?**

- a. Encaminhar para histerectomia.
- b. Repetir a citologia de imediato.
- c. Repetir a citologia em 6 meses.
- d. Tratar com qualquer creme vaginal e repetir a citologia depois de 30 dias.
- e. Encaminhar para colposcopia com biópsia, se necessário.

**2. Confirmado o diagnóstico de lesão intraepitelial de alto grau pela histopatologia, qual é o tratamento indicado para o caso?**

- a. Eletrocoagulação.
- b. Conização.
- c. Ácido tricloroacético a 80%.
- d. Histerectomia.
- e. Conduta expectante.

**3. Após o tratamento, como deve ser o seguimento?**

- a. Citologia oncológica + colposcopia a cada 6 meses por 2 a 5 anos.
- b. Citologia oncológica + colposcopia 1 vez/ano.
- c. Citologia oncológica + colposcopia a cada 2 anos.
- d. Citologia oncológica + colposcopia a cada 3 anos.
- e. Citologia oncológica + colposcopia a cada 5 anos.





## Infecção pelo HPV | CASO 67

Maricy Tacla  
Ana Marta Monteiro de Souza  
Peterson Leandro Raymundo  
Marcia Farina Kamilos  
Mariana Carmezim Beldi  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

T.A., 18 anos de idade, negra, solteira, dona de casa, natural de São Paulo, residente no bairro de Vila Nova Cachoeirinha.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Verrugas genitais, prurido e corrimento há cerca de 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Notou aparecimento de verrugas na região genital no 5º mês de gestação, mas não fez qualquer tratamento na ocasião. Fez cesariana por sofrimento fetal agudo e procurou o posto de saúde 3 meses depois do parto, porque houve piora das lesões, prurido e corrimento com mau cheiro, sendo encaminhada para o Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas.

**Antecedentes familiares** Mãe com hipertensão arterial.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade, ciclos menstruais regulares. Data da última menstruação: em amenorreia do aleitamento.



**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 16 anos de idade. Relata ter tido dois parceiros sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação, com parto cesariano.

**Método anticoncepcional** Nenhum. Vida sexual inativa no momento.

## EXAME FÍSICO

### Ginecológico

- Mamas: Médias, parênquima homogêneo, lactantes.
- Abdome: Sem alterações.
- Vulvoscopia: Múltiplas lesões condilomatosas em grandes e pequenos lábios, monte Vênus, clitóris, região perianal (Figura 1). Presença de infecção secundária em razão de escarificação.
- Colposcopia: Conteúdo vaginal aumentado, acinzentado, bolhoso, com odor fétido. Paredes vaginais sem alterações epiteliais, colo epitelizado, voltado para a parede vaginal posterior, orifício externo circular.
- Junção escamocolunar (JEC): 0/0.
- Teste de Schiller: Negativo.
- Toque vaginal: Vagina elástica, colo posterior fibroelástico, útero em AVF, tamanho, mobilidade, contornos e superfície normais e toque indolor.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- VDRL: Não reagente.
- HIV: Não reagente.
- Hepatite B: Não reagente.
- Hepatite C: Não reagente.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Condiloma acuminado.
- Vaginose bacteriana associada.
- Tricomoniase associada.

### Diagnóstico etiológico

Basicamente, o diagnóstico de condiloma acuminado é clínico. No entanto, pode ser feito por meio da histopatologia, em que se observa a presença de coilocitose (efeito citopático do HPV), disceratose e discariose em espécie de biópsia de vulva.

Os testes para detecção do DNA-HPV não são indicados rotineiramente como método diagnóstico ou para traçar conduta das verrugas genitais visíveis.



**Figura 1** Verrugas genitais. ☞

### Diagnóstico diferencial

- Papilomatose fisiológica da vulva: Achado normal das projeções papilares vulvares.
- Molusco contagioso: A lesão apresenta umbilicação central.
- Tumor benigno da vulva: Seringoma.
- Verruga comum.
- Doença de Hailey-Hailey: Raro.

### TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é a remoção das verrugas, que pode ser feita pelos seguintes métodos:

- Químicos: Ácido tricloroacético (ATA) a 80 a 90%, podofilina 25%, podofilotoxina, 5-fluorouracil, imiquimod 5%.
- Físicos: Crioterapia, remoção cirúrgica e eletrocirúrgica, *laser*.

A escolha do tratamento depende do tamanho, do número, da localização anatômica e da morfologia das verrugas, bem como da disponibilidade do tratamento no serviço (Figuras 2 a 4).

No caso em questão, decidiu-se pela remoção eletrocirúrgica com aparelho de alta frequência, pois o *laser* estava indisponível naquele momento. Prescreveu-se metronidazol gel para o tratamento da leucorreia e as peças excisadas foram encaminhadas para histopatologia.

Os efeitos adversos do tratamento instituído foram dor e secreção serossanguínea nos locais cauterizados. A paciente respondeu bem aos analgésicos e à neomicina tópica.





**Figura 2** Tratamento cirúrgico das verrugas genitais. ♂



**Figura 3** Tratamento cirúrgico das verrugas genitais. ♂



**Figura 4** Pós-tratamento cirúrgico imediato das verrugas genitais. ♂



Na avaliação após 30 dias da cirurgia (Figura 5), a paciente apresentava remissão completa das lesões verrucosas. Foi realizada citologia oncológica, com resultado de *Lactobacillus* sp, e o laudo histopatológico confirmou condiloma acuminado.

## COMENTÁRIOS

Atualmente, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum no mundo, sendo o HPV um vírus que se distribui largamente entre as espécies animais. A maioria das infecções é assintomática e se resolve sem tratamento, devido a fatores imunológicos individuais. Em algumas pessoas, porém, a infecção pode resultar em verrugas genitais, alterações na citologia oncológica ou câncer cervical, mais raramente.

Estima-se que metade das mulheres e dos homens sexualmente ativos, em algum momento, poderão estar infectados pelo HPV. Aproximadamente 90% das mulheres infectadas tornam-se negativas em 2 anos e 10% desenvolvem infecção persistente. A faixa etária de maior incidência está entre os 20 e 24 anos de idade e, após essa idade, declina substancialmente. É frequente o surgimento dos primeiros sinais na gestação, entre as usuárias de anticoncepcionais orais e nas imunossuprimidas. Durante a gestação, pode-se tratar com ATA 80 a 90%. Se as lesões forem múltiplas ou persistentes, pode-se fazer laserterapia, crioterapia ou remoção cirúrgica/eletrocirúrgica. No serviço do HCFMUSP, opta-se pelo *laser*.

A podofilina, a podofilotoxina e o 5-fluorouracil estão contraindicados por serem teratogênicos. Ainda não existem estudos conclusivos sobre a segurança do imiquimod 5% durante a gestação e a lactação. A via de parto pode ser a vaginal, se não houver obstrução do canal, sangramento importante ou lesões perineais extensas. Em geral, as lesões regridem após o parto.



**Figura 5** Avaliação clínica após 30 dias da cirurgia. 



O HPV é um vírus composto por DNA que causa proliferação epitelial em superfícies cutâneas e mucosas. Há mais de 100 diferentes tipos de HPV, dos quais mais de 40 infectam as superfícies mucosas e se dividem em vírus de alto e de baixo grau oncogênico. Os vírus considerados de alto grau oncogênico estão correlacionados com as lesões precursoras e o câncer de colo uterino, sendo os mais comuns os tipos 16 e 18. Já os vírus de baixo grau oncogênico estão mais relacionados com as verrugas genitais, sendo os tipos 6 e 11 os mais comuns.

A transmissão do HPV é principalmente por contato pele a pele, mais frequentemente durante o intercuro sexual e nas relações sexuais sem penetração, como orogenital, manual-genital e genital-genital. Outras rotas de transmissão são incomuns.

O efeito do tratamento sob a transmissão futura do HPV ainda não está bem claro. As recorrências são frequentes e a paciente deverá ficar sob vigilância por um período de 12 meses. A imunoterapia com imiquimod 5% após tratamento cirúrgico é geralmente utilizada para reduzir a taxa de recidivas, embora não existam evidências clínicas.

O advento da vacina anti-HPV trouxe novas perspectivas na prevenção da infecção genital por esse vírus. A vacina quadrivalente anti-HPV já está disponível, mas não no serviço público, e protege contra 4 tipos de HPV responsáveis por 90% das verrugas genitais e 70% dos cânceres cervicais: 6, 11, 16 e 18. A duração da proteção da vacina é desconhecida, mas os estudos indicam que pode ser efetiva por pelo menos 5 anos. Todavia, as mulheres que já apresentaram infecção pelo HPV não se beneficiarão com a vacinação.

Os estudos indicam que essa vacina não tem qualquer efeito terapêutico sobre a infecção ou doenças associadas ao HPV, incluindo as alterações citológicas e as verrugas genitais. Finalmente, o uso de preservativos ainda é importante para prevenir a infecção e a transmissão do HPV, estando associado a uma taxa de redução da transmissão em 70%, devendo, portanto, ser sempre enfatizado para os jovens que desejam iniciar a vida sexual.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – Burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogra 2003; 3:3-13.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis – Coordenação Nacional de DST/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
3. Brochure HPV. Information for Clinicians. CDC 2007; 10-1. Disponível em: [www.cdc.gov/sdt/hpv/hpv-clinicians-brochure.htm](http://www.cdc.gov/sdt/hpv/hpv-clinicians-brochure.htm). Acessado em: 8/5/2011.
4. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecol Oncol 2008; 110(3 Suppl.2):4-7.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Brochure on transmission, prevention, detection and management clinical of HPV and associated conditions. CDC 2007; 23-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. CDC 2006; 1-94.
7. Czegledy J. Sexual and Nonsexual transmission of human pappilomavirus. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2001; 48(3-4):511-7.
8. Ewald K, Gross G. Perineal Hailey-hailey disease: a unusual differential diagnosis of condylomata acuminata. *Int J STD AIDS* 2008; 19(11):791-2.
9. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external warts or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Trans Dis* 2002; 29:725-35.
10. Martins VN, Ribalta JCL. *Patologia do trato genital inferior*. Rio de Janeiro: Roca, 2005.
11. New COG. Recommendations for cervical cytology screening 2009. Disponível em: [www.dahlg-chase.net/newsletters/news%20ACOG%20recommendations%20for%20cervical%20cytology%20secreening.pdf](http://www.dahlg-chase.net/newsletters/news%20ACOG%20recommendations%20for%20cervical%20cytology%20secreening.pdf). Acessado: 8/5/2011.
12. Passos MRP, Almeida Filho GL. *Atlas de DST e diagnóstico diferencial*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
13. Revzina V, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human pappilomavirus infection in women in the USA: a systematic rewiew. *Int J STD AIDS* 2005; 16(8):528-37.
14. US Department of Health and Human Services for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet. Disponível em: [www.cdc.gov/sdt/treatment/2010/hpv.htm](http://www.cdc.gov/sdt/treatment/2010/hpv.htm). Acessado em: 8/5/2011.
15. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2003. Disponível em: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/usps+f/uspscerve.htm](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/usps+f/uspscerve.htm). Acessado em: 8/5/2011.
16. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following adminidtration of vaccine targeting human pappilomavirus types 6,11,16 and 18. *Vaccine* 2006; 24(27-8):5.571-83.
17. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylatic quadri-valent human pappilomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo–controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):271-8.
18. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. Consensus guidelines for the managemnet of women with cervical cytological abnormalities. ASCCP, 2001.



## Questões

**1. Paciente apresenta lesões verrucosas disseminadas na vulva. Qual é o diagnóstico provável?**

- a. Micropapilomatose fisiológica da vulva.
- b. Condiloma acuminado.
- c. Molusco contagioso.
- d. Verrugas comuns.
- e. Tumor benigno da vulva.

**2. Qual é o método diagnóstico mais adequado para o caso?**

- a. Vulvoscopia com biópsia.
- b. Captura híbrida para HPV.
- c. Exame clínico.
- d. Citologia oncológica.
- e. Sorologia para HPV.

**3. Qual é o tratamento indicado?**

- a. Ácido tricloroacético a 80%.
- b. Remoção cirúrgica com bisturi frio.
- c. Eletrocirurgia.
- d. *Laser*.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

# Úlcera Genital | CASO 68

Suzana de Miranda Gomes Pizani

Cristiane Lima Roa

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.L.A., 17 anos de idade, branca, solteira, estudante, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor e ferida em vulva há 7 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere dor tipo queimação e surgimento de úlcera em fúrcula vaginal há 7 dias, acompanhada de disúria. Procurou assistência médica há 5 dias, sendo medicada com penicilina benzatina, sem melhora do quadro.

Relata aparecimento de lesões aftosas na boca 3 dias antes do aparecimento da lesão genital.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Artralgia esporádica há 1 ano.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Mãe com hipotireoidismo e pai com hipertensão arterial sistêmica.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade, ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Virgem, namorando há 6 meses.



**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 54 kg.
- Altura: 1,65 m.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Aparelhos cardiovascular e pulmonar: Sem alterações.
- Oroscopia: Presença de lesões aftosas em mucosa bucal (Figura 1).

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- OGE: Presença de lesão ulcerada em região de fúrcula vaginal, dolorosa, com bordos delimitados (Figura 2).
- OGI: Não realizado (paciente virgem).

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Sífilis (VDRL): Negativo.
- Hepatite C (HCV): Não reagente.
- Hepatite B: Não reagente.
- HIV (Elisa): Não reagente.
- Citomegalovírus: IgG não reagente, IgM não reagente.
- Herpes vírus: IgG reagente, IgM não reagente.

### Biópsia de vulva

- Processo inflamatório inespecífico.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Úlcera genital.

### Diagnóstico etiológico

- Úlcera de Behçet.
- Aftose bipolar.
- Herpes genital.
- Sífilis.
- Penfigoide.
- Pênfigo.



**Figura 1** Presença de lesões aftosas em mucosa bucal (seta). ☞



**Figura 2** Lesão ulcerada em região de fúrcula vaginal (seta). ☞



- Doença de Crohn.
- Linfogranuloma venéreo.
- Aids.
- Processos neoplásicos.

## TRATAMENTO

O tratamento foi realizado com prednisona, 40 mg/dia, e colchicina, 0,5 mg, 1 comprimido, a cada 8 horas.

Outros medicamentos testados foram dapsona, 50 a 100 mg/dia, talidomida e agentes citotóxicos, como clorambucil e ciclofosfamida, além de banho de assento com permanganato de potássio. Avaliação de reumatologista e oftalmologista também foi realizada.

No retorno, 15 dias após o início do tratamento, a paciente referiu melhora total da lesão. Ao exame físico, já não apresentou úlcera genital e/ou oral.

Orientou-se, então, redução gradual do corticosteroide e da colchicina até dose mínima sem lesões. Foi importante frisar à paciente a importância de acompanhamento multidisciplinar com reumatologista e oftalmologista e, muitas vezes, quando necessário, com psicólogo.

## COMENTÁRIOS

A doença de Behçet é uma enfermidade vascular inflamatória de etiologia desconhecida com características clínicas variáveis, descrita em 1937 pelo dermatologista Hulus Behçet.

Inicialmente, foi descrita como estomatite aftosa recorrente, úlceras genitais e uveíte. Entretanto, com o melhor entendimento da doença, manifestações em outros órgãos foram acrescidas, como intestinais, vasculares, articulares e neurológicas. O curso clínico costuma ser intermitente, podendo, algumas vezes, manifestar-se isoladamente em algum órgão ou sistema e de forma crônica.

A doença de Behçet apresenta claramente maior prevalência no mediterrâneo e no Japão do que nos Estados Unidos ou na Grã-bretanha. Os homens são mais acometidos do que as mulheres, em proporção que varia de 1,5 a 5:1, sendo geralmente mais grave em pacientes do sexo masculino. Entretanto, em séries ocidentais, observa-se predominância no sexo feminino.

Atinge tanto crianças como adultos, mas os primeiros sintomas começam geralmente entre 20 e 35 anos de idade. Relatos de casos nos períodos neonatal, juvenil e gravídico são infrequentes.

O diagnóstico é feito classicamente por critérios clínicos (Quadro 1). Não existe, até o momento, qualquer achado laboratorial que permita a confirmação do diagnóstico. Todas as anormalidades são praticamente de fase aguda e inespecíficas. As principais alterações incluem aumento da velocidade de hemossedimentação, positividade para proteína C reativa e elevação da alfa globulina. Aftas orais têm como localizações mais frequentes a mucosa dos lábios, da gengiva e das bochechas e a língua. Raramente, aco-

metem palato, amídalas ou mucosa da faringe, áreas mais acometidas na síndrome de Reiter e na de Stevens-Johnson.

Quadro 1 Critérios diagnósticos da síndrome de Behçet

<b>Critérios diagnósticos da síndrome de Behçet (Comitê de Pesquisa da Síndrome de Behçet no Japão, 1987)</b>
<b>Maiores</b> Úlceras orais recorrentes (observadas mais de 3 vezes em 1 ano) Úlceras genitais recorrentes Lesões oculares (uveíte anterior ou vasculite retiniana) Lesões cutâneas (eritema nodoso, foliculite, lesões papulosas, lesões acneiformes, tromboflebite, hipersensibilidade cutânea)
<b>Menores</b> Artrite sem deformidade ou anquilose Lesões gastrointestinais como úlceras ileocecais Epididimite Lesões vasculares Sintomas de alteração do sistema nervoso central
<b>Diagnóstico</b> Completo: Quatro sinais maiores Incompleto: 3 sinais maiores ou 2 sinais maiores + 2 sinais menores ou sintoma ocular típico + 1 maior ou 2 menores
<b>Critérios diagnósticos da síndrome de Behçet (Critério Internacional de Classificação da Doença de Behçet, 1989)</b>
<b>Ulceração oral recorrente</b> Aftas menores Aftas maiores ou ulceração herpetiforme, observadas pelo médico ou relatadas pela paciente Mais dois de:
<b>Ulceração genital recorrente</b> Ulceração genital recorrente ou observação de cicatrizes locais, de lesões relatadas pela paciente
<b>Lesões oculares</b> Uveíte anterior Uveíte posterior Presença de células no vítreo, observadas na lâmpada de fenda ou Vasculite retiniana observada pelo oftalmologista
<b>Lesões cutâneas</b> Lesões tipo eritema nodoso observadas pelo médico ou relatadas pelo paciente Pseudofoliculite Lesões papulopustulares ou Nódulos acneiformes consistentes com doença de Behçet, observadas pelo médico, em pacientes fora do período de adolescência, e que não estejam recebendo corticosteroides
<b>Teste de patergia positivo</b> Pápula eritematosa ou pústula estéril > 2 mm observada no local das micropuncturas, 48 h após sua aplicação, feita com agulha estéril de calibre 20-22, penetrada obliquamente em pelo avascular com 5 mm de profundidade

As úlceras genitais surgem de micropápulas eritematosas. São raras, com fundo sujo ou eritematoso, podendo ou não apresentar processo inflamatório ao redor da lesão. O



comprometimento da pele inclui foliculite, pústulas, vesículas, pápulas, furúnculos, abscessos, lesões acneiformes, síndrome de Stevens-Johnson e eritema nodoso. Já o comprometimento articular consiste em artrite ou artralgia, podendo ser oligo ou poliarticular.

A alteração oftalmológica é tardia, acometendo de 48 a 72% dos casos, com perda visual em até 25% dos casos. Podem ocorrer, ainda, acometimento neurológico (meningoencefalite asséptica, hipertensão intracraniana por trombose do seio dural, doença cerebelar, hemiparesia, paralisia de pares cranianos, neuropatia periférica e alterações psiquiátricas) e intestinal (cólicas, náuseas, vômitos, diarreia, úlceras esofágicas ou intestinais). Outras manifestações raras são glomerulonefrite, amiloidose, uretrite, cistite, ulceração vesical, trombose pulmonar e infiltrado pulmonar.

Diz-se que um paciente é portador de doença de Behçet quando apresenta ulceração oral recorrente e mais duas outras manifestações, segundo o critério internacional.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Carneiro SCS, Rocha ALC, Velloso MBFMM, Carneiro CS, Azulay RD. Doença de Behçet. *An Bras Dermatol* 1986; 61(6):319-25.
2. Coimbra AMV, Fernandes SEM, Costallat LTL, Sâmara AM. Síndrome de Behçet: apresentação de dez casos e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol* 1989; 29(3):105-10.
3. Hilário MGO, Terreri MT, Len CA. Doença de Behçet. In: Cossermelli W (ed.). *Vasculites*. São Paulo: Fundação para o Desenvolvimento da Reumatologia, 2002.
4. Oliveira LR, Gonzaga HFS, Lopes MA. Síndrome de Behçet. *J Bras Méd* 2003; 84:16-20.
5. Saavedra ER, Spiro GM, Mata JF. El síndrome de Behçet en México. *Rev Méd IMSS* 1985; 23(6):459-63.
6. Sampaio SAP, Castro RM, Rivitti EA. *Dermatologia básica*. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989.
7. Schererr MAR, Orefice F. Contribuição ao estudo das manifestações dermatológicas e oftalmológicas da síndrome de Behçet. *Arq Bras Oftalmol* 1988; 51(4):149-55.

## Questões

**1. Quais dos itens abaixo contêm critérios clínicos para diagnóstico de doença de Behçet?**

- a. Afta oral.
- b. Afta oral e úlcera genital.
- c. Úlcera genital.
- d. Afta oral recorrente, úlcera genital e foliculite.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Quanto ao tratamento de úlcera genital na doença de Behçet, está correto o uso de:**

- a. Corticosteroide sistêmico e anti-inflamatórios.
- b. Somente corticosteroide tópico.
- c. Aciclovir e higiene local.
- d. Todas as alternativas anteriores.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Úlcera genital profunda com fundo eritematoso, dolorosa, concomitante com lesões aftosas em mucosa oral, em paciente virgem, de aparecimento há 4 dias. Qual é a hipótese diagnóstica mais provável?**

- a. Herpes genital.
- b. Sífilis.
- c. Doença de Behçet.
- d. Processo neoplásico.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





# Neoplasia Intraepitelial Cervical com HPV | CASO 69

Maria Teresa Roncaglia  
Maricy Tacla

## IDENTIFICAÇÃO

M.A.S., 36 anos de idade, casada, empregada doméstica, natural da Bahia, residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Alteração no resultado do último exame de Papanicolaou.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que, ao realizar exames de rotina no posto de saúde, foi avisada pelo ginecologista que o resultado do seu exame de Papanicolaou estava alterado, com lesão intraepitelial de alto grau. No entanto, estava assintomática e negava corrimento, prurido ou sangramento genital.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças, cirurgias ou alergias. Tabagista de 1 maço/dia.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade, ciclos menstruais regulares de 5 dias, a cada 28 dias.



**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 15 anos de idade. Refere 5 parceiros sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos.

**Método anticoncepcional** Injetável trimestral.

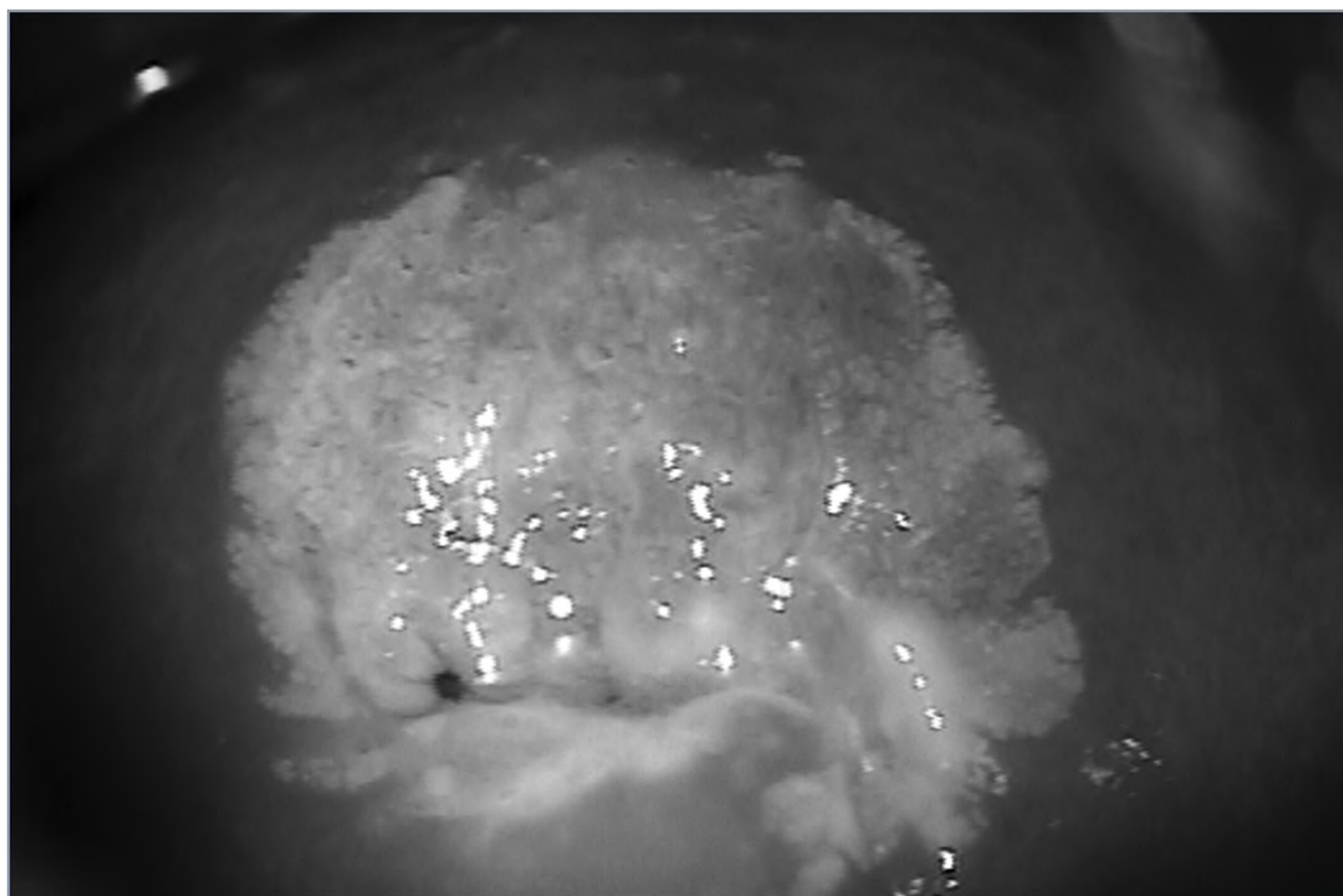
## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, afebril, mucosas coradas, hidratadas, acianótica e anictérica.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- BRNF.
- MV+ sem RA.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos na inspeção estática ou dinâmica, ausência de nódulos palpáveis, expressão negativa e linfonodos não palpáveis.
- Abdome: Inocente.
- Exame especular: Conteúdo vaginal fisiológico, colo uterino epitelizado, ausência de lesões vegetantes.
- Exame colposcópico: Colo epitelizado, junção escamocolunar (JEC) em 0, zona de transformação anormal (ZTA) com presença de epitélio acetobranco denso ao redor do orifício externo e adentrando o canal cervical (Figura 1), paredes vaginais sem alterações, teste de Schiller positivo nas áreas descritas (teste do iodo negativo).



**Figura 1** Epitélio acetobranco denso ao redor do orifício externo adentrando o canal cervical. ⚕

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

## CONDUTA

Foi realizada nova coleta de colpocitologia oncótica e biópsia dirigida da área alterada à colposcopia (epitélio acetobranco denso das 5 até as 12 horas, adentrando o canal cervical) e foi colhida captura híbrida para os tipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV).

## TRATAMENTO

O resultado da nova coleta da colpocitologia oncótica foi lesão intraepitelial de alto grau e a biópsia da área alterada confirmou o diagnóstico de NIC 3. A captura híbrida colhida teve resultado positivo para o HPV do subtipo oncogênico.

O tratamento proposto para essa paciente é a conização do colo uterino, que pode ser realizada por meio da cirurgia tradicional, isto é, da retirada de cone cervical com bisturi ou da cirurgia de alta frequência (CAF), que é um procedimento ambulatorial com a mesma eficácia que a cirurgia convencional. Neste caso, optou-se pelo tratamento por CAF, com retirada do cone do colo uterino (ectocérvice e canal endocervical).

## COMENTÁRIOS

O câncer de colo de útero tem como lesão precursora a NIC. Em 99,7% dos casos de câncer cervical, consegue-se identificar a presença do HPV, um vírus espécie específico e com tropismo pela pele e mucosa do hospedeiro. Há mais de 70 subtipos mapeados atualmente; alguns são ditos não oncogênicos, pois, geralmente, não causam lesões pré-malignas, mas condilomas, sendo os subtipos 6 e 11 os mais comuns, enquanto outros são ditos subtipos oncogênicos. Estes não causam as verrugas, mas podem levar a alterações neoplásicas do trato genital inferior. Os mais conhecidos são os subtipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58.

A prevalência da infecção pelo HPV em mulheres jovens é de 20 a 40%. A taxa de evolução das NIC de alto grau (2 e 3) para o carcinoma invasor varia entre 30 e 70% e a progressão ocorre em um período entre 10 e 12 anos.

O HPV do subtipo oncogênico infecta as células da camada parabasal do epitélio escamoso cervical alterando sua maturação. Se essa alteração atinge apenas um terço do epitélio, a lesão é descrita como NIC 1; se atinge dois terços, é NIC 2; e se acomete o epitélio em sua totalidade sem invadir a membrana basal, é chamada de NIC 3. Se a membrana basal for rompida, trata-se de um carcinoma invasor do colo uterino.

A conduta expectante pode ser adotada em lesões de NIC 1 com reavaliação da paciente a cada 6 meses. Já nos casos de NIC 2 e 3, deve-se realizar a exérese da área afetada. A retirada da área doente pode ser realizada por meio da cirurgia tradicional com bisturi, CAF ou *laser* de CO<sub>2</sub>.



A conização do colo uterino está indicada nos casos de lesão de alto grau (NIC 2 e 3) e nos casos de discordância entre a citologia e a histologia cervicais. Nesses casos, a conização serve tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento da lesão. A conização deve ser sempre o primeiro passo no tratamento das lesões cervicais precursoras para que o diagnóstico de uma lesão invasora não passe despercebido.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bosh FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J National Cancer Institute 1995; 87(11):796-802.
2. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000; 19(1-2):1-5.
3. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epid 2000; 151(12):1158-71.
4. Wright Jr TC, Massad ML, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol 2007; 197(4):340-5.

## Questões

**1. Qual é a indicação do exame colposcópico?**

- a. Alteração da colpocitologia oncótica.
- b. Sinusorragia.
- c. Alterações cervicais observadas a olho nu.
- d. Pacientes imunossuprimidas.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Qual das alternativas abaixo não é fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia intraepitelial de alto grau?**

- a. Infecção pelo HPV.
- b. Tabagismo.
- c. Imunossupressão.
- d. Uso de anticoncepcional oral combinado.
- e. Início precoce da atividade sexual.

**3. Entre as alternativas abaixo, qual não é indicação de conização do colo uterino?**

- a. NIC 1.
- b. NIC 2.
- c. NIC 3.
- d. Discordância cito-histológica.
- e. Carcinoma cervical microinvasor.





Fatima Moreno Pires  
Lana Maria de Aguiar

### IDENTIFICAÇÃO

J.E.E.B., 46 anos de idade, branca, viúva, natural e procedente de São Paulo, dona de casa, com 2º grau completo.

### ANAMNESE

**História pregressa da moléstia atual** Primeira sorologia positiva para HIV em 7 de maio de 1994, por contaminação sexual. Após descobrir que seu marido era soropositivo para HIV (ele estava com aids e com tuberculose pulmonar), a paciente procurou atendimento médico e realizou o exame, que foi positivo. Antes desse exame, nunca havia realizado sorologias para HIV. Seu marido era usuário de drogas injetáveis (cocaína), foi diagnosticado com sífilis e faleceu 6 meses após o diagnóstico da aids.

A paciente iniciou acompanhamento no posto de saúde em 1994, mas abandonou após 1 ano e permaneceu sem acompanhamento por 2 anos. Em abril de 1997, iniciou quadro de emagrecimento, tosse, dor torácica, febre (de 38 a 38,5°), cefaleia, otalgia, vômitos esporádicos e disfagia. Procurou o posto de saúde e foi transferida para o Serviço de Extensão ao Atendimento Ambulatorial (SEAP) de pessoas vivendo com HIV/aids, do Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DMIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A primeira consulta com o infectologista foi em 17 de abril de 1997. Nesse período, foi diagnosticada com tuberculose pulmonar. A primeira dosagem de células TCD4+ foi em 28 de abril de 1997, sendo que o resultado foi 19 cél/mm<sup>3</sup>. Iniciou terapia antirretro-



viral e tratamento para tuberculose pulmonar na segunda consulta com o infectologista, em 7 de maio de 1997.

Na maioria das consultas com infectologista, apresentou má adesão ao uso dos antirretrovirais. Nos dois primeiros esquemas, por intolerância gástrica e, depois, iniciou uso irregular, com atrasos de 2 horas ou mais nas tomadas e interrupção no uso das medicações por vários dias. De 1997 a 2010, o esquema antirretroviral foi trocado 11 vezes.

Em 1999, a paciente engravidou, mesmo tendo sido orientada sobre os riscos de uma gravidez por causa do seu estado imunodeprimido. Evoluiu com parto prematuro na 35ª semana de gestação e síndrome HELLP. Durante o acompanhamento com infectologista, realizou genotipagens em 2002, 2003 e 2008.

A primeira consulta no ambulatório de ginecologia do SEAP foi em 14 de setembro de 2000, tendo sido encaminhada para iniciar acompanhamento de rotina. A paciente referiu que não ia ao ginecologista, somente durante as consultas de pré-natal nas gestações. Nesta consulta, não tinha queixas e apresentava exame físico sem alterações.

**Antecedentes pessoais** Nega tabagismo, etilismo ou uso de drogas.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 14 anos de idade, ciclos menstruais regulares com duração de 6 dias e intervalo de 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Primeiro coito aos 18 anos de idade, sendo a paciente e seus parceiros heterossexuais. Até a primeira consulta, relatou ter tido mais de 10 parceiros. No momento da última consulta, relatou ter um namorado soronegativo para HIV, mas não usava preservativo e não contou sobre a infecção pelo vírus.

A paciente nega violência sexual ou ter trabalhado como profissional do sexo e afirma realizar sexo vaginal e oral sem proteção.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos, sendo dois normais e um cesariano. Todos os filhos fizeram sorologia para HIV e são soronegativos. A paciente amamentou os dois primeiros, mas não amamentou o último. Usou pílula anticoncepcional, mas não soube informar o nome, em qual período, nem por quanto tempo. No último parto, fez laqueadura tubária.

Em 27 de abril de 2004, foi realizada exérese por eletrocautério das lesões anais, no setor de proctologia no HC. Foi programada conização por cirurgia de alta frequência (CAF) no setor de colposcopia para maio de 2004, porém, a lesão regrediu e foi iniciado acompanhamento com colpocitologia oncótica e colposcopia a cada 3 meses.

A paciente faltou por cerca de 1 ano na ginecologia e retornou em 29 de julho de 2005, apresentando exame físico com vulvovaginite intensa por fungos. Nessa consulta, foram evidenciadas múltiplas lesões condilomatosas nos grandes lábios (bilaterais), fúrcula e região perianal. Foi iniciado tratamento com ácido tricloroacético (ATA), mas as lesões não regrediram.

Em dezembro de 2005, além das lesões verrucosas, começaram a surgir lesões brancas e ásperas nas mesmas regiões. A partir de 2006, evoluiu com lesões brancas, de relevo áspero e múltiplas em grandes e pequenos lábios e próximas ao clitóris, com aparecimento intermitente de verrugas micropapilares. Foi feito tratamento sem sucesso com ATA, imiquimod e *laser*.

Em 2003, começou um novo relacionamento com parceiro fixo, com quem mora atualmente (união consensual), soronegativo para HIV, que sabe da infecção pelo HIV e usa preservativo em todas as relações sexuais.

Tabela 1 Seguimento de tratamento da paciente

1994	Iniciou acompanhamento e abandonou por 2 anos
1997	Tuberculose pulmonar
	Herpes-zóster
	Molusco contagioso em pálpebra inferior esquerda
2003	NIC 2, NIA 1, verrugas em vulva e perianais
	Diagnóstico na odontologia: Condiloma em palato
	Setembro: infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i>
2004	<i>Laser</i> em palato
2005 a 2009	Recidiva de lesão em palato em 2005 e 2007, fez tratamento com <i>laser</i> nas recidivas
	NIV usual resistente aos tratamentos: ATA, imiquimod, <i>laser</i>
	Condiloma perianal resistente ao tratamento: ATA, DTC (com proctologista)
2010	Iniciou terapia de resgate em abril
	Regressão da lesão em vulva na consulta de junho de 2010
	Persiste NIC 1 na citologia de junho e citologia normal em dezembro
	Biópsia de vagina revelou NIVA 1 em junho DNA HPV em junho: Ausente



HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico etiológico

- Aids.
- Lesões induzidas pelo HPV em múltiplos sítios (cavidade oral, colo do útero, vulva e perianal) recidivantes.

COMENTÁRIOS

Má adesão

A paciente teve má adesão à terapia antirretroviral (Tabelas 2 e 3). Nos dois primeiros esquemas, interrompeu o uso por sintomas gastrointestinais e, depois, usava incorretamente, com atrasos nas tomadas de até 2 horas, ou permanecia dias sem usar as medicações, mesmo com insistentes orientações do infectologista, ginecologista, psicólogo, enfermagem e assistente social.

Com o advento do Programa de Tratamento Antirretroviral (TARV), a aids assumiu características de doença crônica, especialmente nos países em que o acesso aos medicamentos é efetivamente garantido. Diante da tendência à cronicidade, surgiram outros desafios, determinando a necessidade de novas práticas relacionadas ao tratamento no cotidiano das pessoas com HIV/aids (PVHA).

Tabela 2 Esquemas com antirretrovirais utilizados no tratamento da paciente

	HAART	Início	Término	Motivo da troca
1	AZT + DDI + RTV	Maio/1997	Junho/1997	Náuseas e vômitos
2	AZT + 3TC + RTV	Junho/1997	Julho/1997	Manteve náuseas e vômitos
3	AZT + 3TC + SQV	Julho/1997	Abril/1998	Má adesão
4	D4T + 3TC + IDV	Abril/1998	Março/1999	
5	D4T + 3TC + NFV + NVP	Março/1999	Outubro/1999	
6	D4T + 3TC + NVP + IDV + RTV	Outubro/1999	Agosto/2000	
7	Biovir + IDV + RTV	Agosto/2000	Maio/2002	
8	D4T + DDI + LPV/r	Maio/2002	Julho/2002	
9	D4T + DDI + LPV/r + NVP	Julho/2002	Outubro/2003	
10	TDF + 3TC + D4T + APV/r	Outubro/2003	Abril/2010	
11	TDF + 3TC + darunavir/r + T20 + Raltegravir	Abril/2010	Até o momento	

AZT: zidovudina; DDI: didanosina; D4T: estavudina; 3TC: lamivudina; biovir: AZT + 3TC; T20: fuzeon ou enfuvirtide.



**Tabela 3** Exames laboratoriais, contagem de células T CD4 +/mm³ e da carga viral plasmática de HIV

1998		2005	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
46	Não teve exame	109	36.934
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
85	Não teve exame	146	12.411
1999		2006	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
56	53.000	171	37.300
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
75	45.000	204	6.570
2000		2007	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
64	350.000	183	9.197
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
97	55.000	265	6.057
2001		2008	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
65	100.000	174	8.603
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
96	39.000	274	2.870
2002		2009	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
31	186.000	196	6.870
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
59	54.200	276	3.520
2003		2010	
Menor TCD4 +	Maior CV	Menor TCD4 +	Maior CV
54	154.000	206	796
Maior TCD4 +	Menor CV	Maior TCD4 +	Menor CV
100	4.103	276	indetectável
2004		Após introdução do esquema de resgate:  TCD4 + = 228; CV = indetectável (< 50) em 11/8/2010  TCD4 + = 359; CV = indetectável (< 50) em 4/11/2010	
Menor TCD4 +	Maior CV		
89	29.380		
Maior TCD4 +	Menor CV		
109	21.400		



A adesão ao tratamento assume importância crucial diante da perspectiva de uma vida longa e com qualidade. Estudos indicam que a eficácia do tratamento, expressa nos níveis de supressão viral, exige que o uso do esquema terapêutico seja igual ou superior a 95% das doses prescritas. A adesão insatisfatória pode estar associada ao desenvolvimento de resistência viral.

Diversos conceitos de adesão podem ser identificados. Em uma compreensão mais restrita, adesão pode ser definida como “o comportamento de uma pessoa (tomar remédio, seguir uma dieta ou fazer mudanças no estilo de vida) que corresponde às recomendações da equipe de saúde”.

Uma definição mais ampla e abrangente assinala que adesão é um processo dinâmico e multifatorial, que inclui aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais e requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre a pessoa que vive com HIV, a equipe e a rede social. Além disso, deve ser entendida como um processo de negociação entre o usuário e os profissionais de saúde, no qual são reconhecidas as responsabilidades específicas de cada um, que visa a fortalecer a autonomia para o autocuidado. Transcende a simples ingestão de medicamentos, incluindo o fortalecimento da pessoa com HIV/aids, o estabelecimento de vínculo com a equipe de saúde, o acesso à informação, o acompanhamento clínico-laboratorial, a adequação aos hábitos e às necessidades individuais e o compartilhamento das decisões relacionadas à própria saúde, inclusive para pessoas que não fazem uso de TARV.

A adesão é um processo colaborativo que facilita a aceitação e a integração de determinado regime terapêutico no cotidiano das pessoas em tratamento, pressupondo sua participação nas decisões sobre o mesmo. O uso de uma linguagem acessível ao paciente é fundamental para explicar os aspectos essenciais da infecção causada pelo HIV, bem como a importância do controle clínico e laboratorial e do tratamento. O suporte social pode ser dado por familiares, amigos, pessoas de grupos religiosos ou integrantes de instituições, profissionais de serviços de saúde e pessoas de organizações da sociedade civil (OSC).

Náuseas, anorexia, cefaleia, alterações no paladar, mal-estar e insônia são frequentes nas primeiras 4 semanas de uso da zidovudina. O paciente deve ser orientado a persistir com a medicação, pois, após esse período, esses efeitos desaparecem com melhora considerável do apetite. A cefaleia pode persistir em alguns pacientes, mas raramente chega a necessitar de substituição do medicamento.

### **Falhas de tratamento**

A paciente trocou 10 vezes o esquema antirretroviral, com contagem de TCD4+ geralmente inferior a 200 cél/mm<sup>3</sup> e carga viral detectável, em diversos momentos, acima de 100.000 cópias/mL.



Após a instituição do tratamento antirretroviral, basicamente três aspectos da evolução podem caracterizar falha ou sucesso terapêutico: a evolução da carga viral e da contagem de linfócitos TCD4+ e a ocorrência de eventos clínicos. A falha virológica é definida pela não obtenção ou não manutenção de carga viral indetectável e caracteriza-se por carga viral confirmada acima de 400 cópias/mL, após 24 semanas; ou acima de 50 cópias/mL, após 48 semanas de tratamento; ou ainda, para indivíduos que atingiram supressão viral completa por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/mL.

A progressão clínica da infecção, expressa principalmente por meio de infecções ou tumores oportunistas, tem sido a referência para caracterizar falha clínica. As falhas virológica, imunológica e clínica não surgem simultaneamente. A supressão virológica parcial (carga viral mais baixa que a inicial, porém detectável) pode levar a elevações da contagem de linfócitos TCD4+, mas, não são tão robustas nem duradouras como as resultantes de supressão viral máxima.

O impacto da falha virológica sobre o risco clínico foi demonstrado em coortes clínicas, nas quais foi verificada correlação entre os níveis de carga viral e o risco de progressão clínica. Além dos prejuízos imunológico e clínico e da viremia persistente, a falha virológica repercute em termos de resistência viral a medicamentos e, consequentemente, nas futuras opções terapêuticas. A manutenção dos antirretrovirais na presença de carga viral detectável leva ao acúmulo de mutações de resistência. Cerca de 60% dos pacientes mantidos nessa condição desenvolvem novas mutações de resistência após 18 meses, em um índice calculado como sendo de 1,61 novas mutações adquiridas por ano. Após 1 ano de viremia persistente, há perda de uma opção de medicamento em cerca de 30% dos pacientes. Quanto mais elevada for a carga viral na presença da medicação, maior é a chance de seleção de novas mutações de resistência.

Nos casos de pacientes com histórico de várias falhas prévias e/ou portadores de vírus multirresistentes, para os quais restam poucas opções terapêuticas, deve-se particularizar o conceito de falha terapêutica. Ainda que se busque carga viral indetectável, não haverá opções de medicamentos ativos suficientes para alguns pacientes para promover supressão viral máxima. Nesses casos, o objetivo do tratamento passa a ser a minimização do dano imunológico e da progressão clínica, a despeito da carga viral detectável.

É importante enfatizar que resgates mais eficazes devem ser tentados à medida que novas opções de antirretrovirais estiverem disponíveis.

## **Causas de falha terapêutica**

### ***Adesão***

Uma das causas mais frequentes de falha virológica é a baixa adesão ao tratamento, dada a complexidade da posologia e a ocorrência de efeitos adversos do tratamento. A perda de uma única dosagem de alguns medicamentos pode resultar na queda dos níveis séricos a níveis inferiores aos requeridos para inibir a replicação viral, favorecendo, assim, a



emergência de cepas resistentes. Deve-se permanecer atento ao fato de que a adesão pode diminuir ao longo do tempo.

### *Potência*

Quando insuficiente, a potência do esquema antirretroviral também pode acarretar supressão viral parcial, o que é particularmente visto em esquemas subótimos, como esquemas duplos contendo inibidores da transcriptase reversa ou em qualquer tipo de monoterapia.

### *Fatores farmacológicos*

Podem levar à presença de carga viral detectável, à má absorção do antirretroviral, à eliminação acelerada do medicamento e à baixa penetração em alguns santuários de replicação viral. Esta última pode ser uma explicação da presença de carga viral detectável em estudos de tratamento com monoterapia com inibidores de protease incrementados com ritonavir. Além desses fatores, as interações com outros medicamentos que provoquem indução do sistema hepático CYP-450 podem ocasionar aumento da metabolização dos ARV e, com isso, redução dos níveis séricos.

### *Transativação heteróloga*

A transativação heteróloga pode elevar em até 184 vezes a carga viral sem ocasionar repercussões clínicas relevantes, seleção de resistência ou mesmo predispor à falha virológica definitiva. Pode durar até 3 semanas após infecção aguda, vacinação ou transfusão e, portanto, deve-se confirmar o retorno da carga viral aos níveis indetectáveis após 3 ou 4 semanas.

### *Resistência celular*

A partir de um mecanismo semelhante ao que proporciona a resistência das células neoplásicas aos quimioterápicos, pode haver alteração na concentração intracelular dos inibidores da protease (IP) por ação da glicoproteína, que se expressa na superfície celular. Em alguns casos, ela seria responsável pela extrusão dos IP após sua absorção, tanto no trato gastrointestinal quanto nos linfócitos. O mecanismo proposto é o aumento na expressão dessa proteína na superfície celular, proporcional a duração do uso do IP, levando a uma consequente queda na concentração intracelular do antirretroviral. Por outro lado, alguns receptores celulares também podem assumir o papel de extrusão celular dos inibidores da transcriptase reversa e análogos de nucleosídeos (ITRN). A resistência celular leva a um aumento modesto da carga viral, variando entre 100 e 10.000 cópias/mL.

### *Laboratório*

Uma das possibilidades está associada a problemas laboratoriais, como ao tubo PPT (*plasma preparation tube*), que contém gel que separa o plasma (que deve ficar acima do

gel) do conteúdo celular (que deve ficar abaixo do gel). É comum a separação incompleta entre plasma e conteúdo celular (linfócitos e plaquetas) e, caso as células permaneçam junto ao plasma, o vírus integrado a essas células será detectado e o resultado estará falsamente superestimado. Em alguns casos, a carga viral indetectável revelará um resultado detectável, sendo que, nesses casos, a carga viral será baixa, normalmente inferior a 5.000 cópias/mL, e a recomendação é que o laboratório confirme a viremia na vigência de tubo sem gel (frasco com ácido etilenodiamino tetra-acético – EDTA).

## GENOTIPAGEM

A paciente realizou três genotipagens, em 2002, 2003 e 2008.

Estudos iniciais sobre a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência antirretroviral do HIV apontaram para benefício da resposta virológica ao TARV quando o teste foi utilizado para auxiliar na escolha de um esquema de resgate. Na prática clínica, a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência a medicamentos pode ser resumida da seguinte forma:

- Possibilita trocas de esquemas antirretrovirais com resistência identificada, ao invés de resistência presumida.
- Propicia o uso de fármacos ativos por períodos mais prolongados.
- Evita trocas desnecessárias de antirretrovirais.
- Evita toxicidade desnecessária de fármacos inativos.
- Economiza custos relacionados a trocas de medicamentos.
- Promove uma noção mais realista do desempenho futuro do tratamento.

### **Critérios para realização do teste de genotipagem pela Rede Nacional de Genotipagem (Renageno)**

- Falha virológica da confirmação do exame.
- Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/ mL.
- Uso regular de TARV:
  - há 6 meses, para pacientes em geral;
  - há 3 meses, para gestantes.

### **Princípios gerais da terapia de resgate**

Em 2008, a médica infectologista que acompanhava a paciente solicitou ao Ministério da Saúde, por meio de formulário específico, liberação da terapia de resgate. O formulário foi enviado, junto com o resultado de genotipagem de 2008, para a Unidade Dispensadora de Medicamento, que envia a autorização ao Médico Autorizador da Coordenação Estadual de DST/aids (PN-DST/AIDS). Este médico analisa o formulário e o teste de genotipagem, emite seu parecer e remete para a Coordenação Estadual de DST/aids para a liberação das medicações. Por algum motivo, houve grande demora na resposta do PN-DST/AIDS e a médica infectologista enviou novo pedido. A liberação da terapia de resgate foi possível



apenas em 2010. Até o início dessas medicações, a paciente não apresentou melhora das lesões induzidas pelo HPV na vulva e na região perianal.

O manejo do resgate antirretroviral permanece em constante modificação. Distintamente do que ocorre em relação à terapia inicial, há escassez de recomendações consensuais específicas para a escolha de esquemas de resgate. Isso se deve à relativa carência de ensaios clínicos randomizados (ECR) que tenham comparado diferentes estratégias de resgate recrutando um grande número de pacientes. Nos últimos 2 anos, no entanto, resultados de vários ensaios clínicos abordando o manejo de pacientes com múltiplas falhas prévias foram publicados. Embora tenham contribuído para o conhecimento sobre a terapia de resgate, todos foram desenhados para abordar a eficácia de novos medicamentos (inibidores de protease potentes ou medicamentos de novas classes) em pacientes com ampla experiência prévia com antirretrovirais, portadores de vírus multirresistentes. Portanto, muitas das perguntas sobre o melhor manejo da primeira ou da segunda falha permanecem sem evidências substanciadas em estudos clínicos delineados para respondê-las.

As recomendações para terapia de resgate baseiam-se, por vezes, em inferências teóricas, estudos-pilotos ou subanálises de estudos clínicos desenhados para outras finalidades. O manejo de pacientes com ampla exposição prévia ao TARV é complexo e exige a interação de profissionais experientes no manejo da resistência viral. Nesses casos, sugere-se a discussão com um médico de referência em genotipagem (MRG) aos comitês locais ou câmaras técnicas estaduais em terapia antirretroviral ou que o paciente seja encaminhado a ambulatorios com experiência em multirresistência. Os casos mais complexos, de resistência ampla e múltiplas falhas prévias, devem ser discutidos ou encaminhados para as referências citadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paciente apresentou melhora das lesões induzidas por HPV em múltiplas localizações apenas após a introdução da terapia de resgate. Por se tratar de paciente multifalida, foram introduzidas as três medicações disponíveis para terapia de resgate.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Machado PRL, Araujo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *Na Brás Dermatol* (Rio de Janeiro) 2004; 79(6):647-64.
2. Ministério da Saúde. Critérios para indicação da terapia de resgate – Raltegravir, darunavir e enfuvirtida. Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
3. Ministério da Saúde. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids. Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST/Aids. Série A. Normas e Manuais Técnicos – Série Manuais n. 84. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

4. Ministério da Saúde. O que é adesão. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. Disponível em: [www.aids.gov.br/pagina/o-que-e-adesao](http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-e-adesao). Acessado em: junho de 2012.
5. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

## Questões

### 1. O risco de progressão clínica da Aids está correlacionado:

- a. À carga viral.
- b. Ao tipo do HIV.
- c. À etnia.
- d. À idade do paciente
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. São critérios para a realização do teste de genotipagem pela Renageno, exceto:

- a. Uso regular de TARV há 6 meses para população geral.
- b. Carga viral com pelo menos 2.000 cópias/mL.
- c. Falha virológica da continuação do exame.
- d. Carga viral com pelo menos 50 cópias/mL.
- e. Uso regular de TARV há 3 meses para gestantes.

### 3. Paciente com HIV positivo com lesões verrucosas, recomenda-se:

- a. Apenas TARV.
- b. Apenas tratamento do HPV.
- c. Apenas acompanhamento da paciente, sem tratamento.
- d. TARV + tratamento do HPV.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Carolina Meyer Corsini Steiner

Márcia Emy Tubaki

Maricy Tacla

## IDENTIFICAÇÃO

M.S.R., 33 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural da Bahia, residente em São Paulo há 20 anos.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Aparecimento de lesões verrucosas na vulva há 2 meses.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere aparecimento de lesões verrucosas nas regiões vulvar, perineal e perianal há 2 meses, acompanhadas de prurido local. Sem outras queixas, refere ter apresentado quadro semelhante há 1 ano, quando foi tratada com aplicação local de imiquimod, com melhora dos sinais e sintomas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Lúpus eritematoso sistêmico (LES) diagnosticado há 15 anos, em uso de prednisona na dose de 40 mg/dia.

**Antecedentes familiares** Mãe portadora de hipertensão arterial sistêmica.

**Antecedentes ginecológicos** Lesão intraepitelial de alto grau em colo uterino há 2 anos, tratada com conização por cirurgia de alta frequência. Apresenta exames citológicos e colposcópicos pós-procedimento normais.



**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 18 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- Peso: 63,2 kg.
- Altura: 1,60 m.
- IMC: 24,68 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 130 × 90 mmHg.

### Ginecológico

- Vulvoscopia: Presença de lesões verrucosas na face interna dos pequenos lábios e pápulas hiperocrômicas nos grandes lábios e nas regiões perineal e perianal (Figuras 1 e 2).
- Colposcopia: Colo epitelizado, junção escamocolunar visível em 0, zona de transformação totalmente exocervical, presença de orifícios glandulares de bordas delicadas, paredes vaginais epitelizadas, ausência de lesões colposcópicas ou vasos atípicos e teste de Schiller negativo.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Anatomopatológicos

- Colpocitologia oncótica: Negativa.
- Biópsia de lesão verrucosa: Condiloma acuminado sem atipias.
- Biópsia de lesão hiperocrômica em grande lábio esquerdo: NIV.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

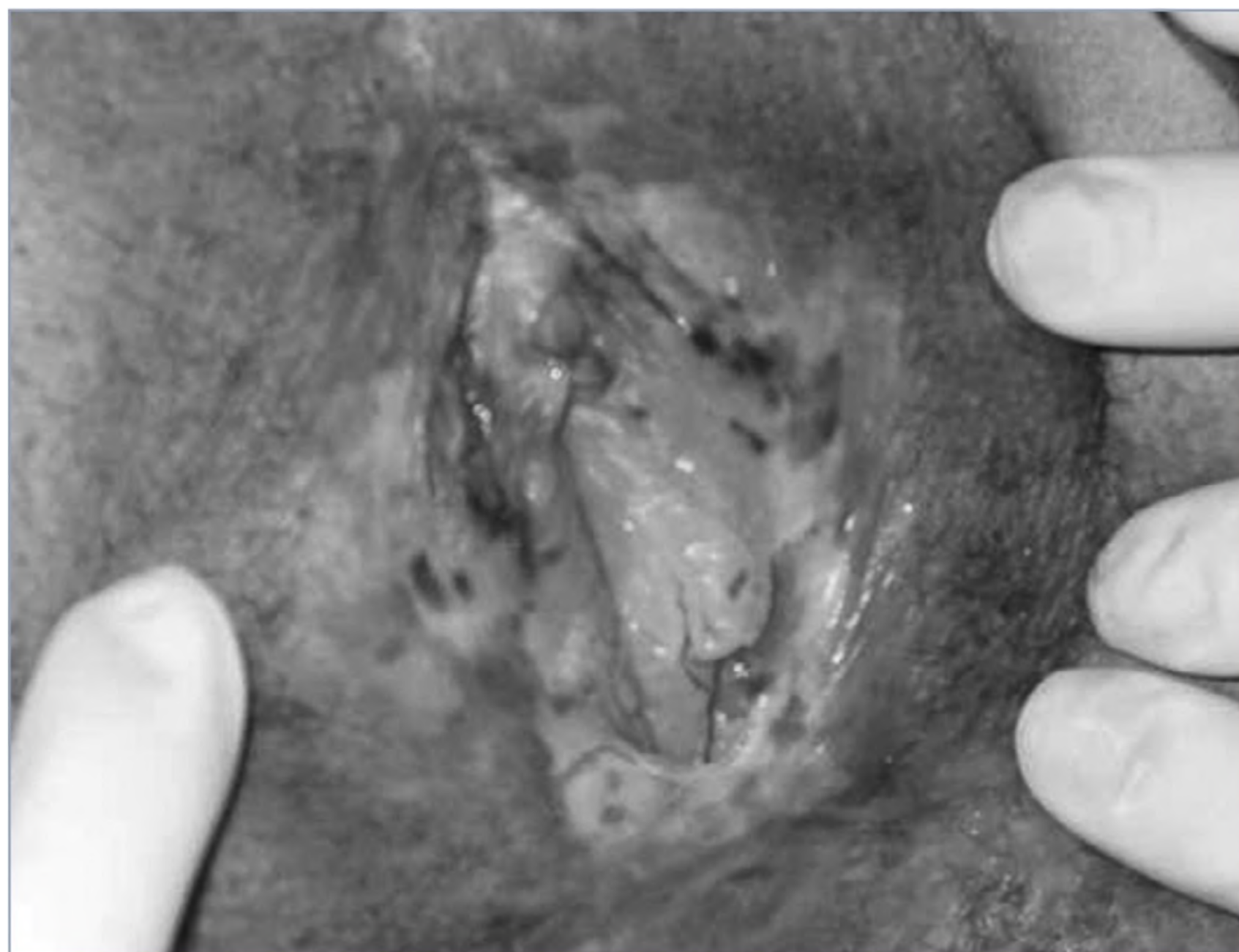
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).
- Condilomatose vulvoperineal.
- LES.

## DIAGNÓSTICO

- NIV.
- Condilomatose vulvoperineal.

## TRATAMENTO

A paciente foi submetida à laserterapia para ablação das lesões vulvares, perineais e perianais (Figuras 3 a 5), sendo o procedimento realizado sob raquianestesia, sem intercorrências.



**Figura 1** Vulvosopia. a



**Figura 2** Vulvosopia. a





**Figura 3** Pós-operatório imediato. a



**Figura 4** Pós-operatório imediato. a





**Figura 5** Pós-operatório imediato. a

A paciente recebeu alta no dia seguinte em uso de analgésicos orais e pomada cicatrizante para uso tópico e foi orientada sobre as medidas de higiene local.

Após 2 semanas, a paciente retornou ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia para reavaliação, referindo ardência no sítio cirúrgico. Ao exame, apresentava boa cicatrização local, com algumas áreas hiperemiadas, sem sinais de infecção local (Figuras 6 e 7). Foi orientada a manter o uso de pomada cicatrizante por mais 7 dias e a realizar banhos de assento para alívio dos sintomas.

A paciente foi reavaliada após 3 semanas, apresentando boa cicatrização local e orientada a manter medidas de higiene local e retornar em 3 meses para controle.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

A infecção do trato genital inferior pelo papilomavírus humano (HPV) é uma doença sexualmente transmissível (DST) comum e que apresenta um amplo espectro de manifestações vulvares. O HPV é um vírus do tipo DNA que infecta as células da membrana basal do epitélio, onde permanece por aproximadamente 3 meses (estágio subclínico ou latente). A replicação ocorre nas células em divisão, o que gera, em muitos casos, lesões exofíticas conhecidas como verrugas genitais.

O sistema imune do indivíduo infectado pelo HPV geralmente elimina a infecção por meio de dois mecanismos: produção de interleucinas, as quais ativam a resposta imune celular, e produção de interferons, responsáveis pela diminuição da replicação viral. A resposta imune celular elimina o vírus e promove a regressão das lesões.

A imunossupressão é considerada um fator importante na infecção por HPV. Observa-se maior prevalência da infecção em indivíduos portadores de algum tipo de imuno-





**Figura 6** Controle após 2 semanas. a



**Figura 7** Controle após 2 semanas. a



deficiência, principalmente do tipo celular, como usuários de drogas imunossupressoras e indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que apresentam maior chance de desenvolver lesões múltiplas, grandes e displásicas.

A incidência da infecção pelo HPV tem aumentado nas últimas décadas, sendo que, em alguns países, já é considerada a DST mais comum. Esse fato pode ser explicado por alguns fatores, como a diminuição da idade da primeira relação sexual e o maior número de parceiros sexuais.

Foram identificados mais de 70 tipos de HPV até o momento, dos quais 34 foram relacionados à infecção no trato genital inferior. Os tipos virais podem ser considerados de baixo ou de alto risco oncogênico e os tipos não oncogênicos, ou de baixo risco, estão mais associados ao desenvolvimento de verrugas genitais exofíticas benignas da vulva, da vagina e da área perineal, sendo os tipos 6 e 11 os mais comuns. Já os tipos oncogênicos, ou de alto risco, estão associados ao desenvolvimento da NIV e do carcinoma de células escamosas.

Os principais tipos de HPV de alto risco são: 16, 18 e 31.

### **Verrugas genitais**

As verrugas ou condilomas genitais são a manifestação mais reconhecida da infecção pelo vírus HPV. Podem apresentar formas diversas, como formações papulares, planas ou pedunculadas no epitélio genital, conferindo aspecto grosseiro da pele ou mucosa. Em alguns casos, podem coalescer, adquirindo aspecto em “couve-flor”.

A vulva é o local mais comum de manifestação, mas até 25% das pacientes apresentam lesão perianal. As verrugas genitais podem ser assintomáticas ou estar associadas a prurido, a queimação, a sangramento vaginal, anal ou uretral e a corrimento vaginal. Além disso, a mulher com o diagnóstico de infecção por HPV apresenta, em muitos casos, sentimentos negativos em relação à sua sexualidade, podendo ter perda ou diminuição da libido, além de ansiedade, vergonha, raiva e diminuição do afeto pelo parceiro.

### **Diagnóstico**

A maior parte dos condilomas é visível a “olho nu”, porém, a visualização da vulva com o colposcópio (vulvoscopia) permite uma melhor identificação das lesões. Deve-se realizar biópsia de todas as lesões com aparência atípica, pigmentada, resistente ao tratamento ou em indivíduos imunocomprometidos. O estudo histológico geralmente revela coilocitose, sinal patognomônico da infecção pelo HPV, caracterizado por células com tamanho aumentado, halo perinuclear e hipercromasia nuclear.

O diagnóstico diferencial das lesões HPV induzidas inclui condiloma lata (sífilis), *nevus*, hiperplasia microglandular, molusco contagioso e infecção por herpes. Alguns casos podem mimetizar alterações mais graves, como NIV, melanoma e carcinoma verrucoso. Deve-se também diferenciar a papilomatose vulvar (uma variação normal) das lesões condilomatosas.



### *Tratamento*

Existem diversas opções de tratamento das verrugas genitais, porém não há evidência que demonstre superioridade de nenhuma delas em relação às outras e nenhuma delas é ideal para todos os pacientes ou todas as lesões. Deve-se avaliar cada caso, levando-se em consideração a localização e a extensão das lesões e o quadro clínico geral de cada paciente.

Os principais tipos de tratamento de verrugas genitais serão descritos a seguir.

#### **Imiquimod**

Atua como um imunomodulador, promovendo quimiotaxia de citocinas, como interferon-alfa, fator de necrose tumoral e interleucinas, os quais ativam a resposta imune celular. O medicamento é indicado, atualmente, para o tratamento de lesões externas, mas já existem protocolos que estudam seu uso em lesões cervicais e vaginais.

Deve ser aplicado na área afetada 3 vezes/semana, por até 16 semanas. Os efeitos colaterais incluem eritema, erosão, prurido e edema locais. A remissão das lesões ocorre em 37 a 54% dos pacientes em até 16 semanas e a taxa de recorrência das lesões é da ordem de 13 a 19%.

#### **Podofilotoxina**

A podofilotoxina é o componente ativo purificado da podofilina. Trata-se de um agente antimitótico que destrói as verrugas por interromper a divisão celular, induzindo necrose tissular. A podofilotoxina é mais segura e, atualmente, mais indicada que a podofilina para o tratamento das lesões genitais.

Seu uso é contraindicado no tratamento de lesões de vagina, da região perianal, do colo uterino, da uretra e durante a gravidez. Deve ser aplicada 2 vezes/dia, por 3 dias seguidos. Não se deve aplicar esse medicamento nos 4 dias seguintes e reinicia-se o processo na semana consecutiva.

O esquema pode ser realizado por até 4 semanas, observando-se regressão das lesões em 45 a 77% das pacientes tratadas em até 4 a 6 semanas de tratamento.

#### **Excisão cirúrgica**

Consiste na remoção do tecido afetado por meio da utilização de bisturi, tesouras ou cureta. Estudos demonstram que 35 a 72% dos pacientes apresentam melhora imediata da lesão e 19 a 29% apresentam recorrência em até 1 ano.

#### **Excisão por cirurgia de alta frequência**

Indicada principalmente para exérese de lesões da região perineal. O procedimento é realizado sob anestesia local e a alça é introduzida na base da lesão e levada até a sua remoção completa. Realiza-se, a seguir, fulguração da base para hemostasia.

Pode ocorrer sangramento tardio em 4% dos casos, sendo geralmente resolvido com fulguração local ou aplicação de solução de Monsel. Complicações, como infecções, hiperpigmentação e hipertrofia da cicatriz, são raras nesse método e as taxas de sucesso variam entre 90 a 96%.

### Crioterapia

A crioterapia (utilizando-se nitrogênio líquido) é um método bastante comum para o tratamento de lesões por HPV e um procedimento seguro para ser utilizado durante a gestação. Realiza-se aplicação do nitrogênio líquido na área afetada, a qual passa a apresentar regressão das lesões após poucos dias. O procedimento pode ser repetido a cada 1 ou 2 semanas, se necessário.

A paciente pode apresentar dor no momento da aplicação e durante o processo cicatricial. As taxas de sucesso variam entre 71 a 79% e observa-se recorrência em 38 a 73% dos casos após 6 meses de tratamento.

### Ácido tricloroacético

Utilizado para o tratamento de lesões externas, apresenta baixa toxicidade e é considerado um método seguro para ser utilizado durante a gestação. Seu uso é contraindicado para o tratamento de lesões vaginais, cervicais e do meato uretral. Deve-se aplicar uma fina camada de ácido com aplicador de algodão diretamente na verruga, 3 vezes por semana, por até 4 semanas. Podem-se utilizar bicarbonato, talco, sabão ou água para neutralizar o excesso de ácido.

As complicações do método incluem ulceração e dor no local da aplicação. As taxas de sucesso variam de 63 a 70% dos casos e não existem, na literatura, dados sobre a recorrência de lesões após esse tipo de tratamento, mas estima-se que seja alta.

### Podofilina

A solução de podofilina a 10 ou 25% é um agente antimitótico indicado para o tratamento de lesões externas pequenas. Seu uso tem diminuído após a introdução da podofilotoxina, que é seu extrato purificado.

A utilização desse método é contraindicada na gestação, assim como não deve ser usada para o tratamento de lesões vaginais, cervicais, perianais e uretrais. São descritas diversas reações sistêmicas e até morte decorrentes do uso excessivo dessa substância. As reações descritas incluem náuseas, vômitos, febre, confusão, coma, falência renal, íleo paralítico e leucopenia. As taxas de sucesso do método variam entre 20 a 77%, mas a recorrência é alta (23 a 65% dos casos).

### Ablação com *laser*

Pode ser utilizada em qualquer tipo de lesão por HPV, com luz infravermelha para vaporização das áreas afetadas. É um ótimo método para o tratamento de lesões vulvares



extensas. As complicações são, geralmente, decorrentes do acometimento inadvertido de áreas de tecido normal pelo *laser* durante o tratamento, sendo menores quando o método é realizado por profissional experiente. Observam-se, em alguns casos, dor, sangramento, corrimento vaginal e prurido após esse tipo de procedimento. As taxas de cura variam entre 60 e 95%.

### Interferons

A aplicação de interferon-alfa intralesional é um método que apresenta alta eficácia, mas ainda é pouco utilizado.

O tratamento por mais de 3 semanas pode causar leucopenia e aumento de enzimas hepáticas. O efeito colateral mais comum desse tipo de procedimento são sintomas gripais (*flu-like*), que podem durar de 6 a 8 horas após a injeção.

O uso de interferons por via sistêmica não demonstrou efetividade no tratamento das verrugas genitais. Como a aplicação intralesional de interferon não demonstrou superioridade em relação aos outros tipos de tratamento e ainda apresenta efeitos colaterais importantes, seu uso para o tratamento de verrugas genitais não é recomendado.

### Neoplasia intraepitelial vulvar

A infecção por HPV, como comentado, também pode estar relacionada ao desenvolvimento da NIV, considerada patologia pré-neoplásica relativamente rara. Entretanto, tem-se observado aumento de sua incidência nos últimos anos, sendo identificada como uma das 12 neoplasias com maior crescimento nos países desenvolvidos. Observou-se um aumento de 2,4%/ano na incidência de NIV vulvar e câncer de vulva invasivo, sendo que a população de mulheres jovens tem sido bastante acometida. A NIV representa aproximadamente 57% das neoplasias vulvares e o câncer de vulva corresponde a 3 a 5% de todas as neoplasias malignas do trato genital feminino.

A patologia vulvar pré-neoplásica é uma entidade clínica que se encontra na interface de ginecologistas e dermatologistas. Por esse motivo, fez-se necessária a elaboração de uma terminologia das lesões pré-neoplásicas da vulva que permitisse agrupar as alterações morfológicas sob a mesma denominação. Dessa forma, seria possível avaliar a evolução da sua história natural, conhecer a frequência em função da idade e dos hábitos de vida e estabelecer os fatores de risco.

Visando a essa padronização, a Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças da Vulva (ISSVD) propôs a primeira terminologia, em 1987, baseada essencialmente em critérios histológicos. Em 2005, a ISSVD considerou que a terminologia deveria ser modificada e elaborou uma nova proposição baseada em dados clínicos e virológicos adquiridos durante os últimos anos.

Inicialmente, a classificação da NIV seguia os mesmos critérios de subdivisão adotados para a neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Entretanto, verificou-se que, ao contrário do que é observado no colo uterino e na vulva, as lesões intraepiteliais com potencial



neoplásico são as de alto grau e estas não parecem resultar da evolução de uma lesão intraepitelial de baixo grau. Consequentemente, a NIV 1 não tem sido considerada lesão pré-neoplásica diretamente relacionada ao câncer de vulva.

A NIV 1 caracteriza-se por ser uma lesão puramente condilomatosa associada, frequentemente, à infecção pelo HPV de baixo risco oncogênico. As NIV graus 2 e 3, por sua vez, estão associadas à infecção pelo HPV de alto risco e são consideradas lesões precursoras do câncer de vulva, sendo denominadas NIV de alto grau.

De acordo com a nova terminologia da ISSVD, de 2005, a NIV 3 passa a ser classificada como NIV clássica e NIV diferenciada. O termo NIV indiferenciada foi substituído por NIV clássica e corresponde às alterações induzidas pelo HPV. Já a NIV diferenciada desenvolve-se a partir de um processo de inflamação crônica, estando geralmente associada ao líquen escleroso vulvar.

### *Etiopatogenia/fisiopatogenia*

A incidência da NIV clássica, assim como de outras patologias ginecológicas HPV induzidas, cresceu no decorrer das duas últimas décadas. Foi demonstrada a presença do HPV em aproximadamente 90% das NIV clássicas, sendo o HPV 16 o tipo mais frequente.

A NIV clássica compreende três entidades clínicas: doença de Bowen, papulose bowenoide e NIV 3 confluyente, mais rara e grave, geralmente associada a estados de imunodepressão. Acomete principalmente mulheres jovens e está associada a vários fatores de risco, como a presença de múltiplos parceiros sexuais, antecedente de condiloma ou NIC de alto grau, tabagismo e imunodeficiência. É geralmente assintomática e frequentemente diagnosticada durante exame ginecológico de rotina. As lesões podem estar presentes em diferentes locais da vulva, incluindo as regiões perianal e periuretral. Por ser uma afecção multifocal, deve-se avaliar o colo uterino e a vagina, uma vez que aproximadamente 50% das mulheres com NIV clássica apresentam antecedente ou têm, concomitantemente, outra neoplasia do trato genital inferior.

Do ponto de vista histológico, apresentam as mesmas características. Observam-se desorganização da arquitetura do epitélio, alteração da relação núcleo/citoplasma, atividade mitótica intensa e numerosas atipias nucleares.

A NIV clássica pode ser dividida em duas categorias:

- NIV condilomatosa: Caracterizada pela presença de lesões multifocais, acometendo mulheres jovens, fumantes e associadas à presença do HPV;
- NIV indiferenciada, basaloide: Apresenta lesões únicas bem delimitadas em mulheres em faixa etária mais elevada.

A NIV diferenciada é menos frequente que a NIV clássica e é decorrente de afecções dermatológicas de evolução crônica que acometem os órgãos genitais externos, principalmente o líquen escleroso vulvar, na sua forma atrófica ou hiperplásica.



O líquen escleroso vulvar é considerado a dermatose mais frequentemente associada ao carcinoma epidermoide. O mecanismo por meio do qual ocorre a transformação maligna ainda é desconhecido. Entretanto, se diagnosticado e tratado corretamente, o risco de transformação é de 5%.

Carlson et al. observaram que 9% das mulheres com líquen escleroso sintomático evoluem para a NIV diferenciada. Em outra revisão da literatura, que analisou 11 estudos e 794 mulheres, os autores relatam taxa de 20% de NIV diferenciada em região adjacente ao carcinoma de vulva.

Um estudo realizado por Leibowitch et al. revela taxa de 50% de NIV diferenciada em carcinoma vulvar associado a líquen escleroso. A NIV diferenciada ocorre em mulheres na faixa etária mais elevada, que apresentam quadro de prurido vulvar e sensação de queimação de longa duração.

Histologicamente, a NIV diferenciada caracteriza-se pela presença de atipias celulares limitadas à camada basal.

### *Diagnóstico*

O diagnóstico de NIV é realizado por meio do exame clínico, tendo o auxílio de vulvoscopia, biópsia dirigida da lesão e estudo anatomopatológico. A vulvoscopia possibilita avaliação mais detalhada da lesão suspeita, a partir da análise de diferentes parâmetros.

As lesões da NIV podem apresentar-se de diversas formas, sendo importante avaliar:

- Aspecto clínico monomorfo ou polimorfo:
  - mácula rosada, avermelhada ou pigmentada;
  - leucoplasia: Placa esbranquiçada em relevo;
  - placa eritroleucoplásica;
  - pápula avermelhada ou pigmentada;
  - placa de superfície irregular, de aspecto verrucoso.
- Uni ou multifocalidade, podendo ser confluenta.
- Topografia vulvar: Localizada ou difusa com eventual extensão para região perineal.
- Comprometimento das regiões perianal e uretral.
- Aspectos clínicos de gravidade:
  - aspecto erosivo;
  - lesões confluentes;
  - aspecto inflamatório resistente à corticoterapia local;
  - sinais de infiltração.

### *Diagnóstico etiológico*

A heterogeneidade das NIV e as mudanças na terminologia para se adequar às novas descobertas da doença demonstram que a história natural ainda não está totalmente compreendida. Entretanto, o diagnóstico etiológico é fundamental para orientar o tratamento e o seguimento.

A NIV clássica pode apresentar-se de diferentes formas, dependendo da idade e do estado imunológico da paciente. A doença de Bowen acomete mulheres de faixa etária mais elevada (50 anos de idade) que se queixam de prurido vulvar. Caracteriza-se pela presença de lesão de aspecto leuco ou eritroplásico unifocal na vulva.

A papulose bowenoide é observada em pacientes jovens, assintomáticas, que apresentam lesões multifocais na vulva e nas regiões perineal e perianal. Apresenta-se na forma de pápulas pigmentadas, podendo estar associada a outras alterações HPV induzidas no colo uterino e/ou na vagina. A evolução é geralmente benigna. Em certas situações de imunodeficiência, observa-se a papulose bowenoide confluyente, que se caracteriza por lesões igualmente difusas, mas tem prognóstico reservado.

A NIV diferenciada associada ao líquen escleroso caracteriza-se pela presença de lesões de aspecto branco nacarado, que podem estar infiltradas ou ulceradas e são resistentes ao tratamento para líquen escleroso; por áreas de liquenificação dispersas pela vulva, incluindo a região perianal; por atrofia mucocutânea; por apagamento do capuz do clitóris e por fusão de grande e pequeno lábios.

### *Tratamento*

O tratamento da NIV pode ser realizado utilizando-se diferentes métodos. As opções terapêuticas disponíveis variam desde métodos destrutivos, como vaporização a laser, excisionais e medicamentosos, a aplicação do 5-fluoracil e, mais recentemente, o uso de agentes imunomoduladores (imiquimod), até a terapia fotodinâmica.

Recomenda-se o tratamento da NIV de alto grau por causa do seu alto potencial de malignização, que pode ser realizado por meio de métodos destrutivos, excisão cirúrgica ou uso de agentes que estimulam a imunidade celular.

Hillemanns et al. realizaram um estudo retrospectivo visando a avaliar a eficácia dos diferentes métodos terapêuticos em 93 pacientes que foram seguidas por 53 meses. Nesse grupo, a taxa de falha no tratamento observada segundo as diferentes técnicas foi de 40% após vaporização a laser, 48% para terapia fotodinâmica, 42% para excisão focal e 0% nas vulvectomias.

O imiquimod é um imunomodulador que estimula a resposta imune celular. Sua eficácia no tratamento de lesões condilomatosas de vulva está comprovada e alguns relatos na literatura têm encorajado sua utilização no tratamento da NIV de alto grau.

Mathiesen et al. realizaram um estudo randomizado avaliando 31 pacientes com diagnóstico de NIV de alto grau. No grupo de 21 mulheres submetidas ao tratamento com imiquimod, 17 apresentaram regressão completa, 2 tiveram regressão parcial e 2 não responderam ao tratamento.

Van Seters et al. conduziram outro estudo comparativo em que foram analisados os resultados após o uso de imiquimod e placebo em mulheres com diagnóstico de NIV de alto grau. Observou-se redução do tamanho da lesão em mais de 25% dos casos após 20 semanas de tratamento.



Outra opção terapêutica, a terapia fotodinâmica, tem demonstrado taxas de remissão de 66% nos casos de condiloma acuminado e 57% na NIV de alto grau.

### *Prognóstico*

A NIV é considerada uma das 12 neoplasias que apresentaram aumento na incidência nos últimos 20 anos nos países desenvolvidos. Acredita-se que essa elevação na incidência seja decorrente do aumento da NIV, particularmente da NIV clássica, que é induzida pelo HPV e acomete principalmente mulheres jovens. Entretanto, a incidência global do câncer de vulva mantém-se estável nos últimos 30 anos.

Alguns aspectos devem ser lembrados na avaliação do prognóstico, como idade e localização da alteração. A presença de lesões multifocais ou mulheres jovens é fator de bom prognóstico. Por outro lado, a presença de lesões difusas ou monofocais em mulheres na faixa etária mais avançada é fator inquietante.

A NIV diferenciada é menos frequente do que a NIV clássica (HPV induzida). Entretanto, seu prognóstico é, sem dúvida, pior. Não se observa regressão espontânea das lesões de NIV diferenciada e a evolução é sempre feita no sentido da malignização. Por isso, confirmado o diagnóstico, impõe-se a cirurgia de exérese completa a fim de excluir sinais de microinvasão e invasão. Aproximadamente 2/3 dos cânceres espinocelulares invasivos de vulva se originam do líquen escleroso vulvar.

De acordo com diferentes estudos, a taxa de regressão da NIV clássica varia de 1 a 11% e as recidivas são significativamente mais frequentes na presença de lesões multifocais.

Um estudo retrospectivo realizado por Jones et al. avaliou 405 mulheres com diagnóstico de NIV clássica. Os resultados demonstraram taxa de regressão espontânea de 11,6% (47 casos) em jovens (média etária de 24,6 anos) com diagnóstico de papulose bowenoide. Embora o potencial de evolução maligna dessas lesões seja baixo, as recidivas são frequentes.

A doença de Bowen apresenta risco de invasão da ordem de 20 a 30%, sendo indispensável o acompanhamento prolongado pós-tratamento.

A taxa de câncer de vulva decorrente de NIV clássica varia de 3 a 7% e aumenta na ausência de tratamento adequado. Tendo o conhecimento de que os HPV tipo 16 e 18 estão presentes em mais de 80% dos casos de NIV clássica, isso faz pensar que a vacina contra o HPV poderá diminuir a incidência não somente da NIC, mas também da NIV clássica.

### **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Akerman G, Dussour C, Haddad, Paniel BJ, Rouzier R. Épidémiologie des neoplasies vulvaires intraépithéliales. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2007; (35):1251-6.
2. Bergeron C. Nouvelle terminologie histologique des néoplasies intraépithéliales de la vulve. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008; (36):74-8.

3. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P et al. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Human Pathol* 1998; 29(9):932-48.
4. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. *Patologia e tratamento do trato genital inferior*. 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.
5. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Larison DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35(4):346-51.
6. Hampl M, Sarajuuri H, Wentsensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papilloma-virus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108(6):1361-8.
7. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 100:271-5.
8. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5):1023-8.
9. Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3):470-2.
10. Kennedy CM, Boardman LA. New approaches to external genital and vulvar intraepithelial neoplasia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008; 51(3):518-26.
11. Lavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Inte J Gynecol Obstet* 2008; 101:3-10.
12. Leibowitch M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and virall findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 10(3):161-9.
13. Leroy JL, Vinatier D, Collier F, Thomas P. Diagnostic d'une néoplasie intraépithéliale vulvaire (VIN). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008; (36):190-9.
14. Le T, Hicks W, Menard C, Hopkins L, Fung MF. Preliminary results of 5% imiquimod cream in the primary treatment of vulva intraepithelial neoplasia grade 2/3. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:377-80.
15. Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, Hopkins L, Weberpals J, Fung-Kee-Fung M et al. Final results of phase 2 study using continuos 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2007; 106:579-84.
16. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: A randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol* 2007; 107:219-22.
17. Mayeaux Jr EJ, Dunton C. Modern management of external genital warts. *J Lower Genital Tract Dis* 2008; 12(3):185-92.
18. Ridley CM, Robinson AJ, Oriel JD. *Doenças da vulva*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.



19. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. J Low Genit Tract Dis 2006; 10(3):161-9.
20. Sideri M, Ronald WJ, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia (2004): modified terminology. ISSVD vulvar oncology subcommittee. J Reprod Med 2005; 50:807-10.
21. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJW, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. NEJM 2008; 358:1465-73.

## Questões

- 1. Qual é a melhor opção de tratamento para uma paciente que apresenta múltiplas lesões condilomatosas papulares em grandes lábios e região perineal?**
  - a. Aplicação local de ácido tricloroacético (ATA) a 80%.
  - b. Aplicação local de podofilotoxina.
  - c. Uso de imiquimod.
  - d. Excisão cirúrgica da lesão.
  - e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- 2. O achado de coilocitose no estudo anatomopatológico de lesão vulvar é sugestivo de:**
  - a. Herpes genital.
  - b. Neoplasia intraepitelial diferenciada.
  - c. Condilomatose.
  - d. Nevus vulvar.
  - e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.
- 3. Assinale a alternativa incorreta:**
  - a. As verrugas vulvares estão associadas à infecção por HPV do tipo não oncogênico, como os tipos 6 e 11.
  - b. O ATA e a podofilotoxina são boas opções para o tratamento de verrugas genitais e podem ser utilizados em lesões vulvares, vaginais, cervicais e uretrais.
  - c. A infecção por HPV é mais comum em indivíduos com imunodeficiência do tipo celular.
  - d. São diagnósticos diferenciais das lesões induzidas pelo HPV: sífilis, molusco contagioso e herpes.
  - e. O achado de coilocitose no estudo anatomopatológico de lesão vulvar é sinal patognomônico da infecção por HPV.

# Ginecologia Oncológica

**COORDENAÇÃO**  
**JESUS PAULA CARVALHO**





Jesus Paula Carvalho

## IDENTIFICAÇÃO

S.F., 67 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Verruga na vulva há 3 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Refere que, há 3 meses, notou uma pequena lesão verrucosa de alguns milímetros próxima ao clitóris, sem dor ou sangramento. Não tomou nenhuma atitude, pois julgou não ser grave. A lesão aumentou de tamanho rapidamente e atingiu 2 cm. Nessa ocasião, procurou orientação médica. Foi feita uma biópsia em que se obteve diagnóstico anatomopatológico de doença de Paget com áreas de adenocarcinoma invasivo.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipotireoidismo e uso de levotiroxina sódica (50 mcg/dia).

**Antecedentes familiares** Nega casos de câncer.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos e menopausa aos 52 anos de idade. Nega sangramento após a menopausa.



**Antecedentes sexuais** Início de atividade sexual aos 17 anos de idade, parceiro único e uso de métodos contraceptivos comportamentais (tabela) e preservativos.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, todas com partos normais.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada.
- PA: 140 × 80 mmHg.
- Altura: 1,62 m.
- Peso: 56 kg.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem retrações ou abaulamentos, aspecto normal à palpação, expressão negativa, sem linfadenomegalia palpável.
- Abdome: Globoso, flácido, ruídos hidroaéreos (RHA) presentes, sem massas palpáveis.
- Palpação de cadeia ganglionar inguinal bilateral: Presença de linfonodos bilateralmente aumentados de volume, móveis e indolores.
- OGE: Pilificação adequada para a idade, presença de lesão vegetante, sem ulceração, localizada na região periclitoridiana, avermelhada, de aproximadamente 3 cm no maior diâmetro (Figura 1).



**Figura 1** Lesão vegetante periclitoridiana. 

- OGI: Paredes vaginais lisas, sem tumor palpável.
- Exame especular: Colo uterino apagado, orifício em fenda transversa, sem lesões.

### EXAMES COMPLEMENTARES

- Colpocitologia oncológica: Esfregaço atrofico, sem sinais de malignidade.
- Mamografia: Mamas lipossobstituídas, BI-RADS® II.
- Biópsia da lesão vulvar: Carcinoma invasivo, pouco diferenciado.
- Ressonância magnética de abdome/pelve: Presença de lesão nodular parcialmente circunscrita no plano cutâneo em topografia periclitoridiana, medindo aproximadamente  $3 \times 2,5$  cm; linfonodomegalia à esquerda medindo até 2,4 cm; útero de aspecto normal, com volume de  $35 \text{ cm}^3$ .

### DIAGNÓSTICO

Carcinoma indiferenciado de vulva.

### TRATAMENTO

No planejamento do tratamento dessa paciente, foram considerados os aspectos a seguir:

- O tumor apresentava um crescimento bastante agressivo, pois, em 3 meses, evoluiu de uma lesão milimétrica para um tumor de 3 cm. A biópsia inicial foi interpretada como doença de Paget e realizada no momento do primeiro atendimento no Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP foi de carcinoma indiferenciado. Em ambas as situações, foi aventada a possibilidade de se tratar de um adenocarcinoma invasivo.
- O tumor estava exatamente na linha média, de modo que a disseminação neoplásica poderia ocorrer para a cadeia inguinofemural tanto direita como esquerda.
- Os linfonodos estavam aumentados de tamanho em ambas as cadeias inguinais. A ressonância magnética demonstrava linfonodos de até 2,4 cm. Diante desses achados, a possibilidade de comprometimento neoplásico linfonodal era superior a 50% e, por isso, considerou-se a necessidade de esvaziamento ganglionar inguinofemural bilateral.
- A lesão na vulva era limitada à região periclitoridiana e a retirada localmente radical da lesão com margens de segurança parecia bastante plausível.

Todos esses aspectos foram discutidos com a paciente e a cirurgia foi realizada (Figura 2), conforme programada, com ressecção localmente radical da lesão vulvar até planos musculares, com margens de 2 cm e linfadenectomia inguinofemural bilateral. Não foi considerada a realização de exérese de linfonodo sentinela, pois os aspectos clínicos e imagenológicos dos linfonodos sugeriam invasão. O fechamento primário foi possível sem a necessidade de rotações de retalhos.





**Figura 2** Ressecção localmente radical da lesão vulvar e linfadenectomia inguinofemoral bilateral.

**Exame anatomopatológico do espécime cirúrgico**

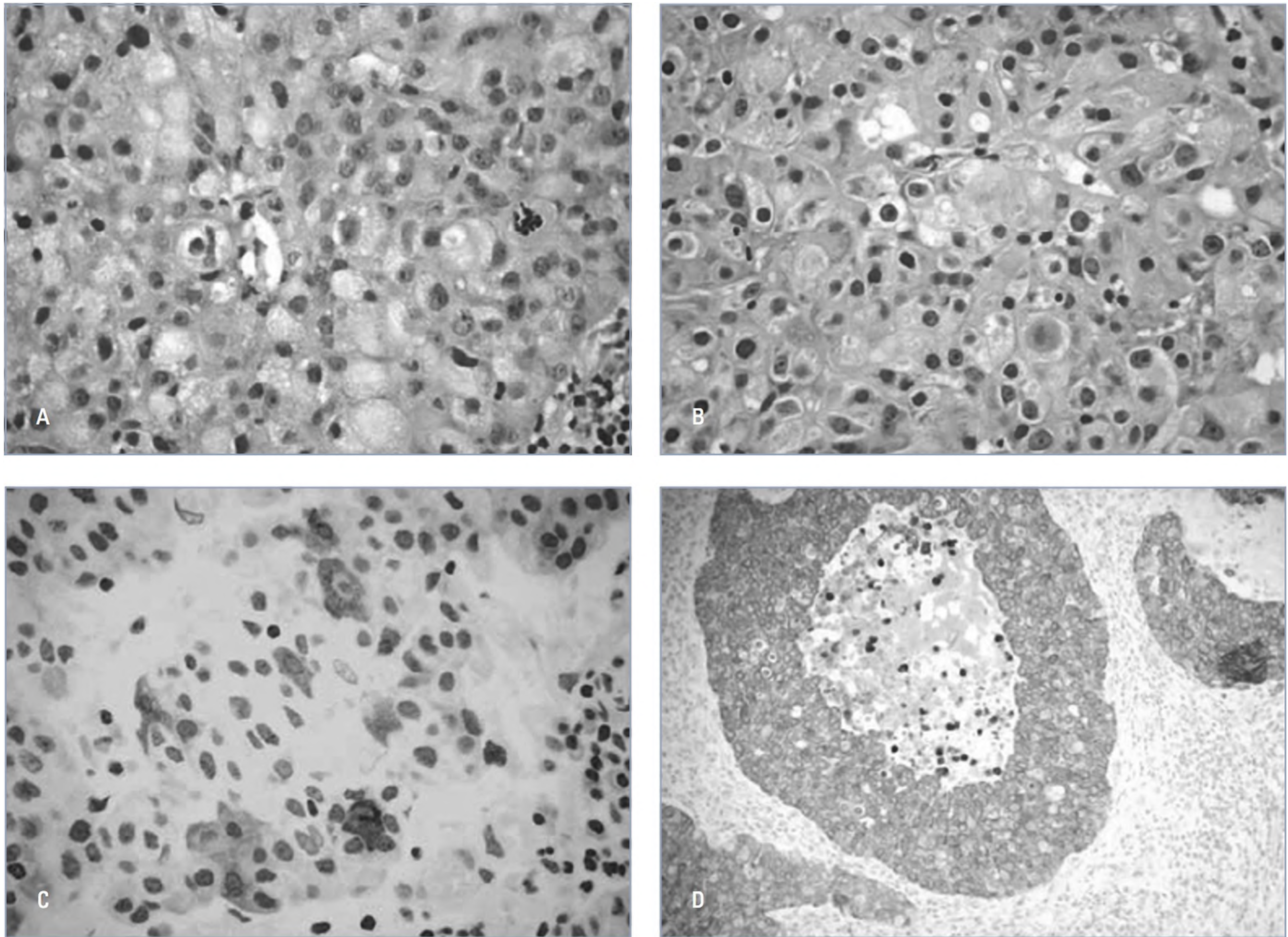
- Carcinoma apócrino, com áreas mucinosas, pouco diferenciado (G3).
- Neoplasia vegetante medindo 3,5 × 3 cm.
- Margens cirúrgicas livres de neoplasia.
- Presença de êmbolos vasculares peritumorais.
- Metástases para 3/7 linfonodos inguinofemorais à esquerda e 1/5 à direita (Figura 3).

**Exame imuno-histoquímico**

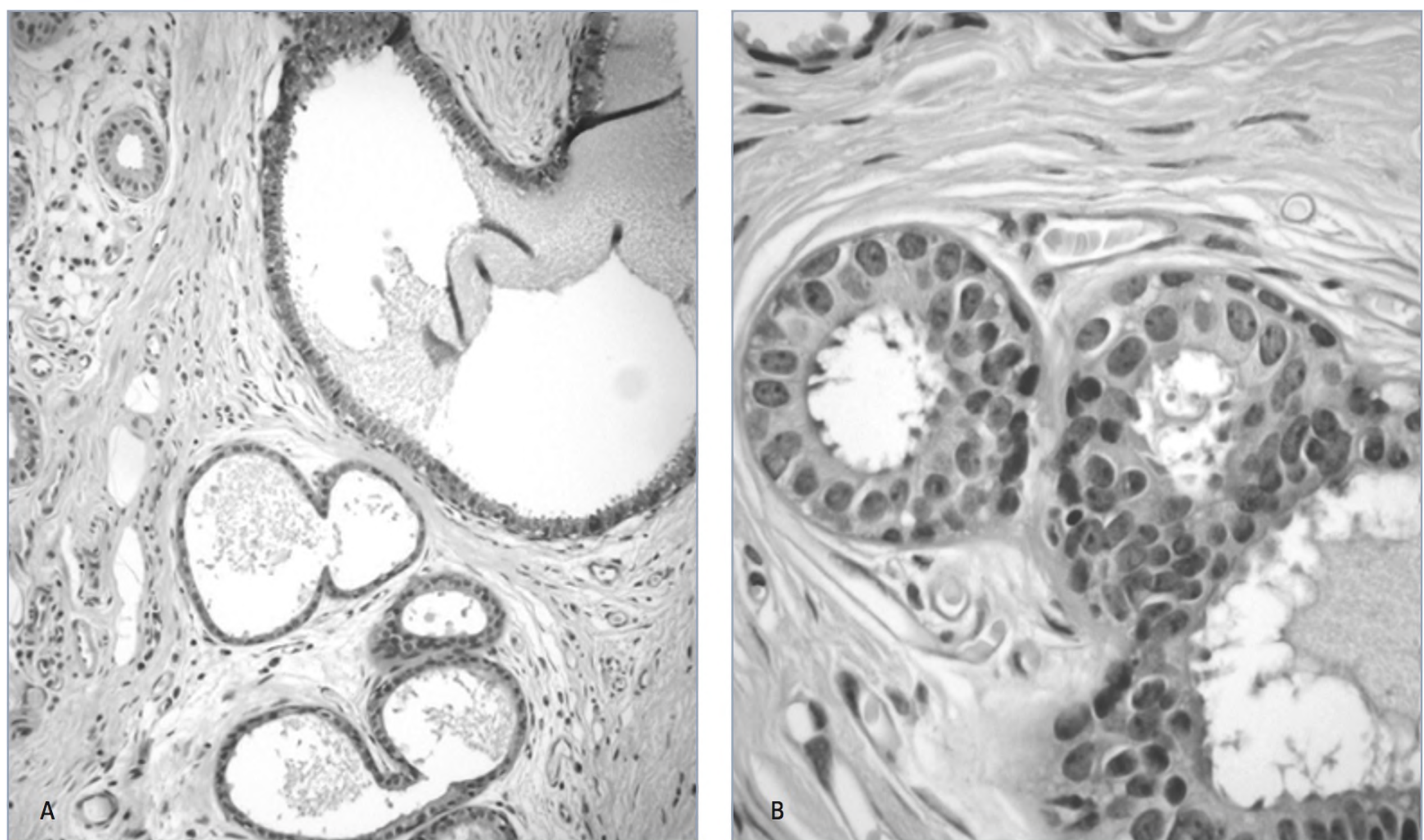
Painel	Clone	Resultados
Citoqueratina 7	OV-TL 12/30 (Dako)	Positivo
Citoqueratinas 1, 5, 10 e 14 (alto peso molecular)	34βE12	Raras células positivas
Proteína GCDFP-15	3F6	Focalmente positivo
Proteína p63	4A4 ( <i>neomarkers</i> )	Negativo
Receptor de estrogênio SP1	( <i>neomarkers</i> )	Negativo

A neoplasia tem morfologia e perfil imuno-histoquímico correspondentes ao carcinoma mamário (Figura 4). Esses tumores em vulva, após excluído o sítio primário mamário, são originários em glândulas anogenitais.





**Figura 3** A: Área mucinosa da neoplasia. B: Área apócrina. C: Área GCDFP-15 focalmente positiva. D: Citoqueratina 7 em área tipo comedo. ⚕



**Figura 4** Glândulas vulvares semelhantes à mama presentes na pele da vulva normal. ⚕



### *Primeira tomografia por emissão de pósitrons com PET/CT e FDG 18F*

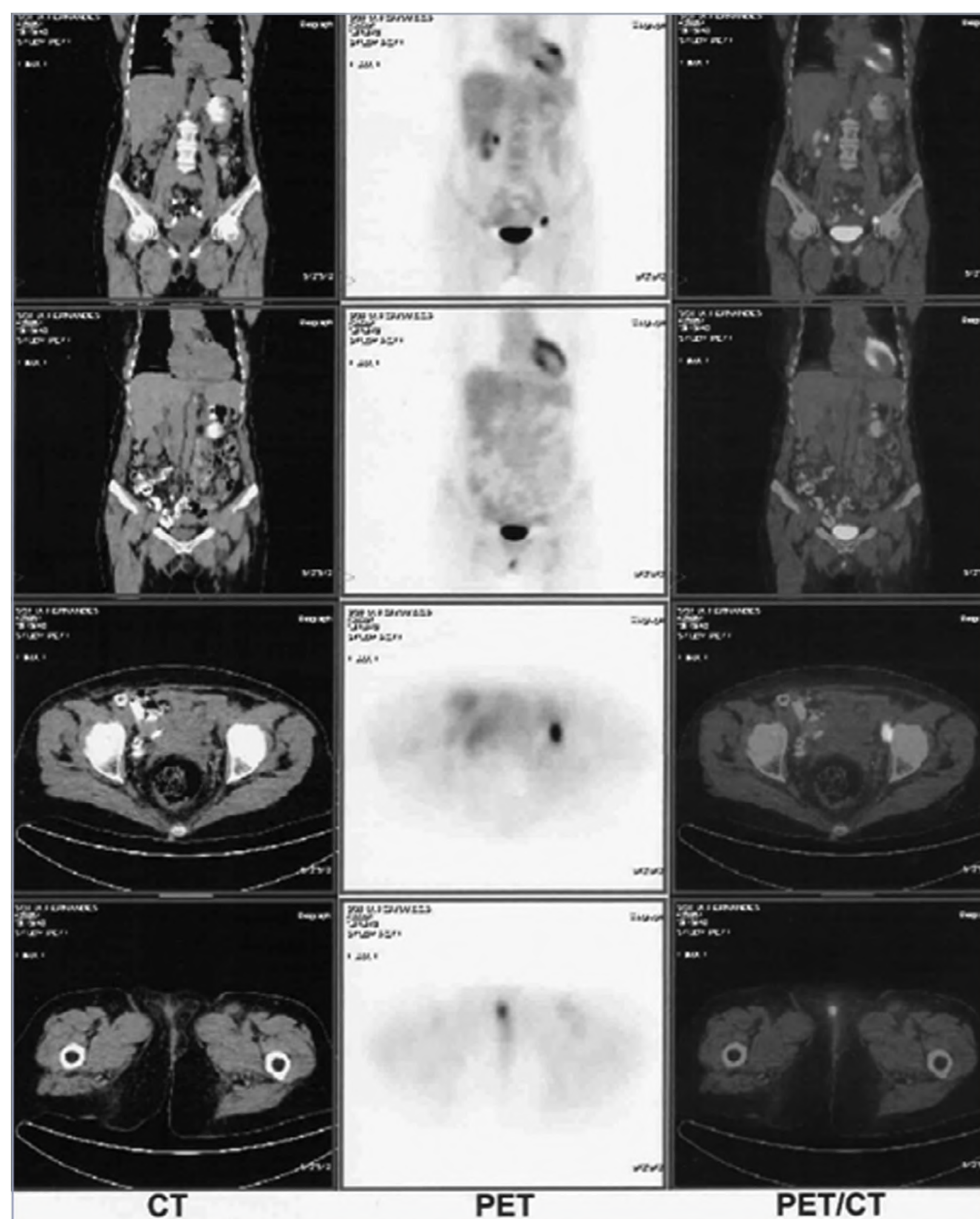
Por ser uma neoplasia incomum, que demonstrava grande agressividade, crescimento rápido e metástases locorregionais, foi realizado o rastreamento de outros eventuais sítios de metástases, utilizando-se PET/CT e FDG 18F. O exame demonstrou hipercaptação do radiofármaco em região do linfonodo ilíaco esquerdo (SUV = 6) com 1,5 cm (Figura 5).

### **Quimioterapia**

Foram realizados seis ciclos de carboplatina AUC 5 e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>). Ao término da quimioterapia, foi realizado novo exame de PET/CT, antes de iniciar a radioterapia.

### *Segunda tomografia por emissão de pósitrons com PET/CT e FDG 18F*

Sem evidências de lesões secundárias hipermetabólicas. Em comparação ao primeiro exame, não se observou mais a área de hipercaptação do radiofármaco em região de linfonodos ilíacos.



**Figura 5** PET/CT. Hipercaptação do radiofármaco em região do linfonodo ilíaco esquerdo (SUV = 6). ☞



**Radioterapia**

Durante 1 mês, a paciente fez radioterapia com modulação de intensidade de feixe na área da pelve e cadeias inguinais direita e esquerda, nas doses de  $28 \times 180$  cGy, totalizando 5.040 cGy.

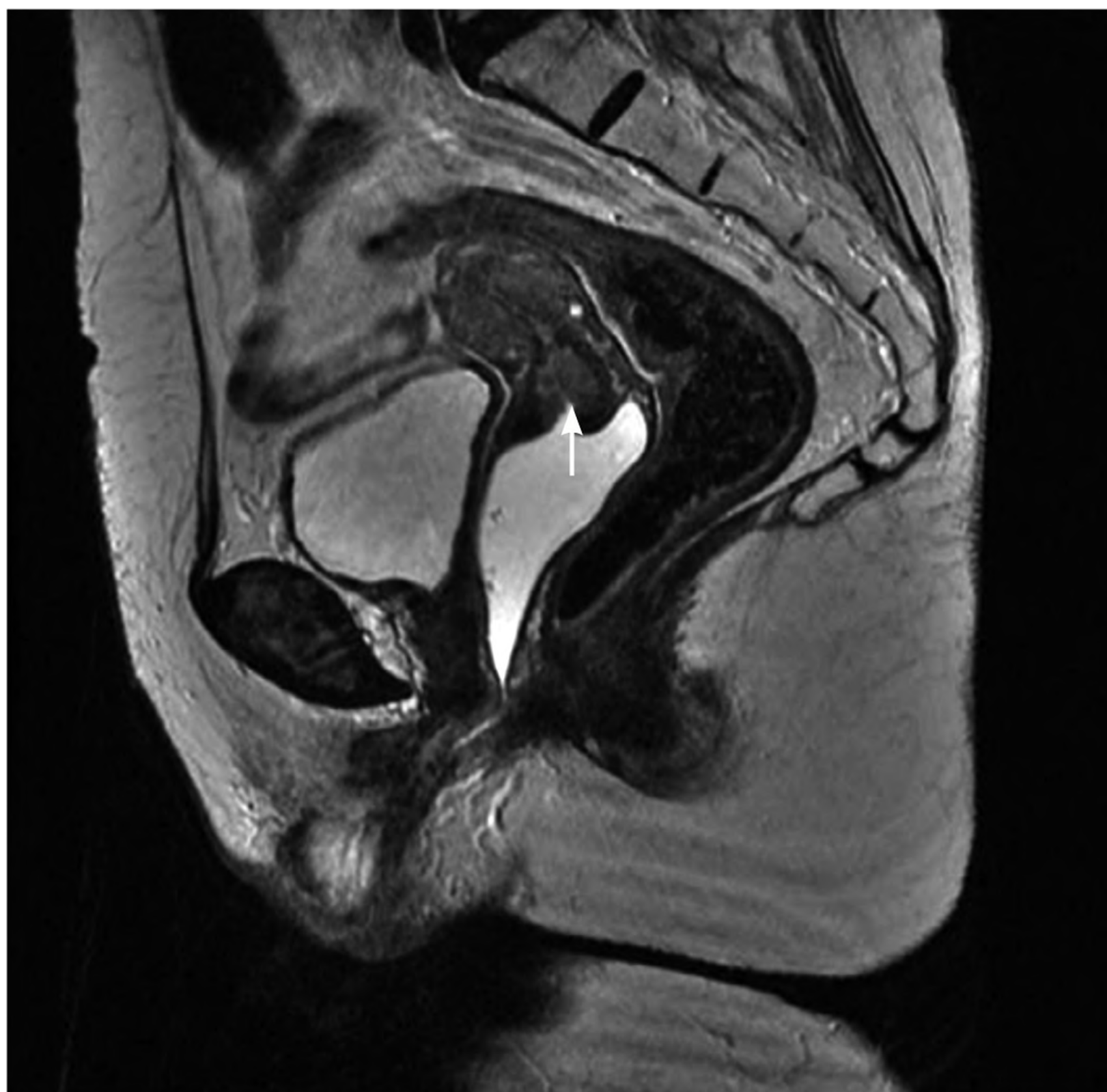
**Seguimento**

A paciente evoluiu assintomática nos 9 meses seguintes à radioterapia, quando começou a se queixar de dor intermitente em fossa ilíaca esquerda, sendo solicitada uma ressonância magnética de pelve.

**Ressonância magnética de pelve**

Demonstrou área nodular heterogênea no colo uterino, medindo cerca de  $2,6 \times 1,6 \times 1,7$  cm com hiporrealce, linfonodo em cadeia ilíaca externa esquerda de  $1,4 \times 1$  cm e ausência de massas ou coleções em região da vulva.

Esses achados levantaram as hipóteses de recidiva da doença em linfonodo ilíaco esquerdo e/ou aparecimento de nova neoplasia primária em colo do útero (Figura 6).



**Figura 6** RM de pelve: área nodular heterogênea no colo uterino medindo cerca de  $2,6 \times 1,6 \times 1,7$  cm. Linfonodo em cadeia ilíaca externa esquerda de  $1,4 \times 1$  cm.



### Biópsia do canal endocervical

Foi realizada uma biópsia do canal cervical, com saída de fragmentos significativos. O diagnóstico anatomopatológico desse material foi: mucosa do tipo endocervical com glândulas irregularmente distribuídas e padrão pilórico associados à mucocoele.

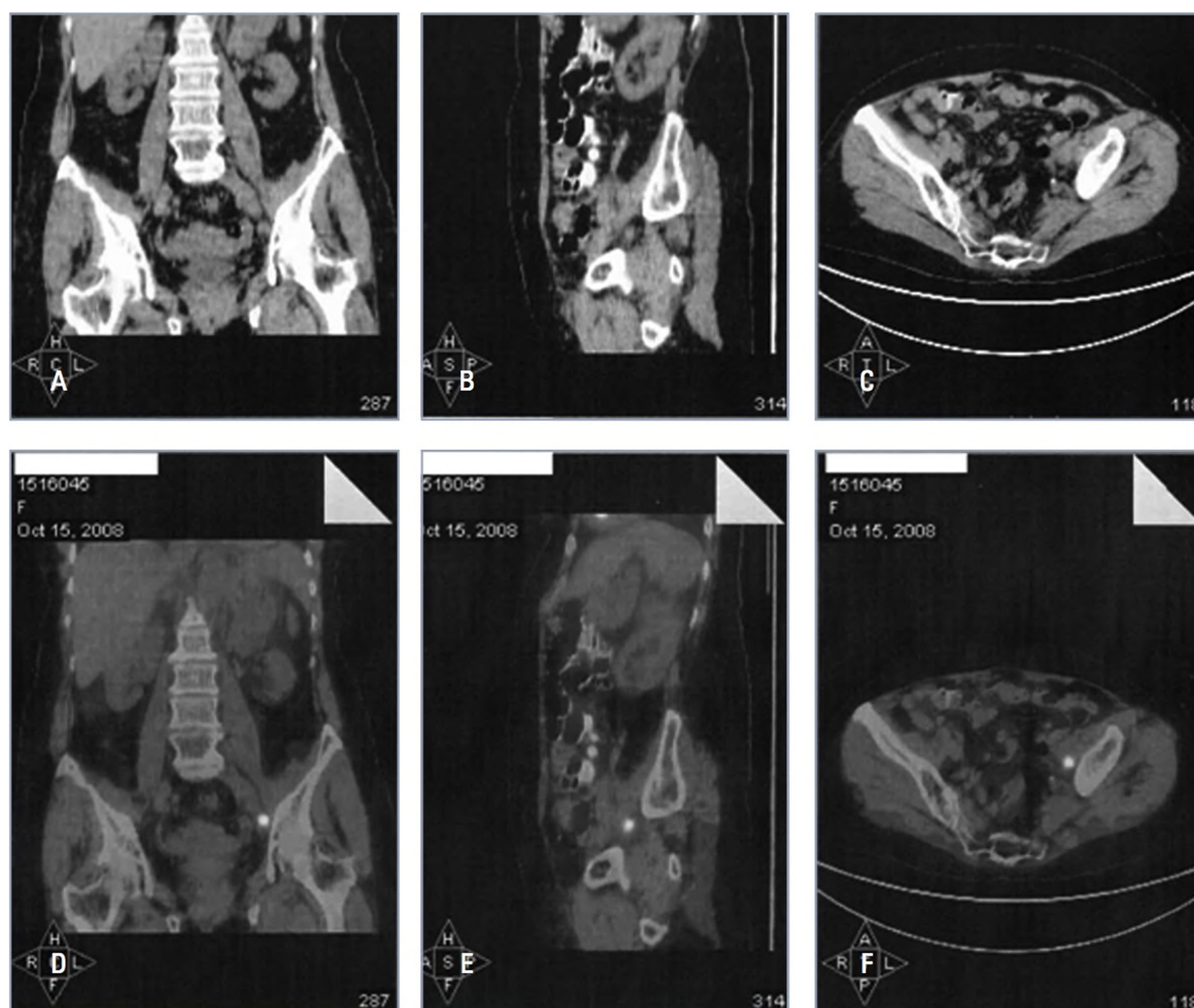
Como persistia a dúvida sobre a natureza da imagem cervical e o estado do linfonodo ilíaco esquerdo, com possibilidade de doença recidivada ou segundo tumor primário, foi indicada a realização de novo PET/CT.


### Terceira tomografia por emissão de pósitrons com PET/CT e FDG 18F

Áreas focais de hipercaptação do radiofármaco em linfonodos da cadeia ilíaca comum e externa à esquerda com até 1 cm (SUV = 7). Em comparação ao exame anterior, surgiram linfonodomegalias hipermetabólicas em cadeia ilíaca comum e externa à esquerda (Figura 7).

### Cirurgia

Com o diagnóstico de tumor cervical e doença em linfonodos ilíacos esquerdos a esclarecer, a paciente foi preparada para realizar laparotomia, linfadenectomia pélvica e histerectomia. O achado intraoperatório foi útero e anexos de aspectos normais para a idade



**Figura 7** PET/CT e FDG 18F: hipercaptação do radiofármaco em linfonodos da cadeia ilíaca comum e externa à esquerda. 



e presença de doença diverticular em cólon sigmoide, sendo que um divertículo era de maior dimensão e localizado junto à parede óssea pélvica, no exato local onde o PET/CT demonstrava captação anormal do radiofármaco.

Procedeu-se a exérese de linfonodos da cadeia ilíaca externa e comum, sem que estes aparentassem comprometimento neoplásico ao exame macroscópico.

Também foram realizadas histerectomia e anexectomia bilateral.

### Exame anatomopatológico da peça cirúrgica

Demonstrou proliferação microcística de glândulas endocervicais, envolvendo toda a circunferência, medindo 19 mm no eixo longitudinal e 10 mm de espessura na parede; epitélio glandular monoestratificado com padrão morfológico mucinoso de tipo pilórico; discreta atipia citológica consistente com efeito radioterápico prévio; e linfonodos da cadeia ilíaca comum e externa esquerda livres de neoplasia (oito linfonodos no total).

O quadro histológico corresponde à entidade denominada *tunnel clusters*, forma cística e compatível com a imagem radiológica. Essa alteração é benigna e, apesar do padrão citológico de tipo pilórico e da ampla extensão de envolvimento da parede endocervical, características comumente associadas ao adenocarcinoma com mínimo desvio carecem de outros importantes critérios para esse diagnóstico.

Não há desmoplasia periglandular, mitoses ou infiltração de feixes vasculoneurais. As atipias presentes são compatíveis com efeito radioterápico (Figura 8).

### CONCLUSÃO

A área de captação anômala do radiofármaco no PET/CT era um divertículo de cólon sigmoide junto à parede pélvica. Os linfonodos pélvicos e da ilíaca comum estavam livres de neoplasia.

A paciente recuperou-se bem da cirurgia e está assintomática, sem evidências de doença, e nenhum tratamento adjuvante foi necessário.

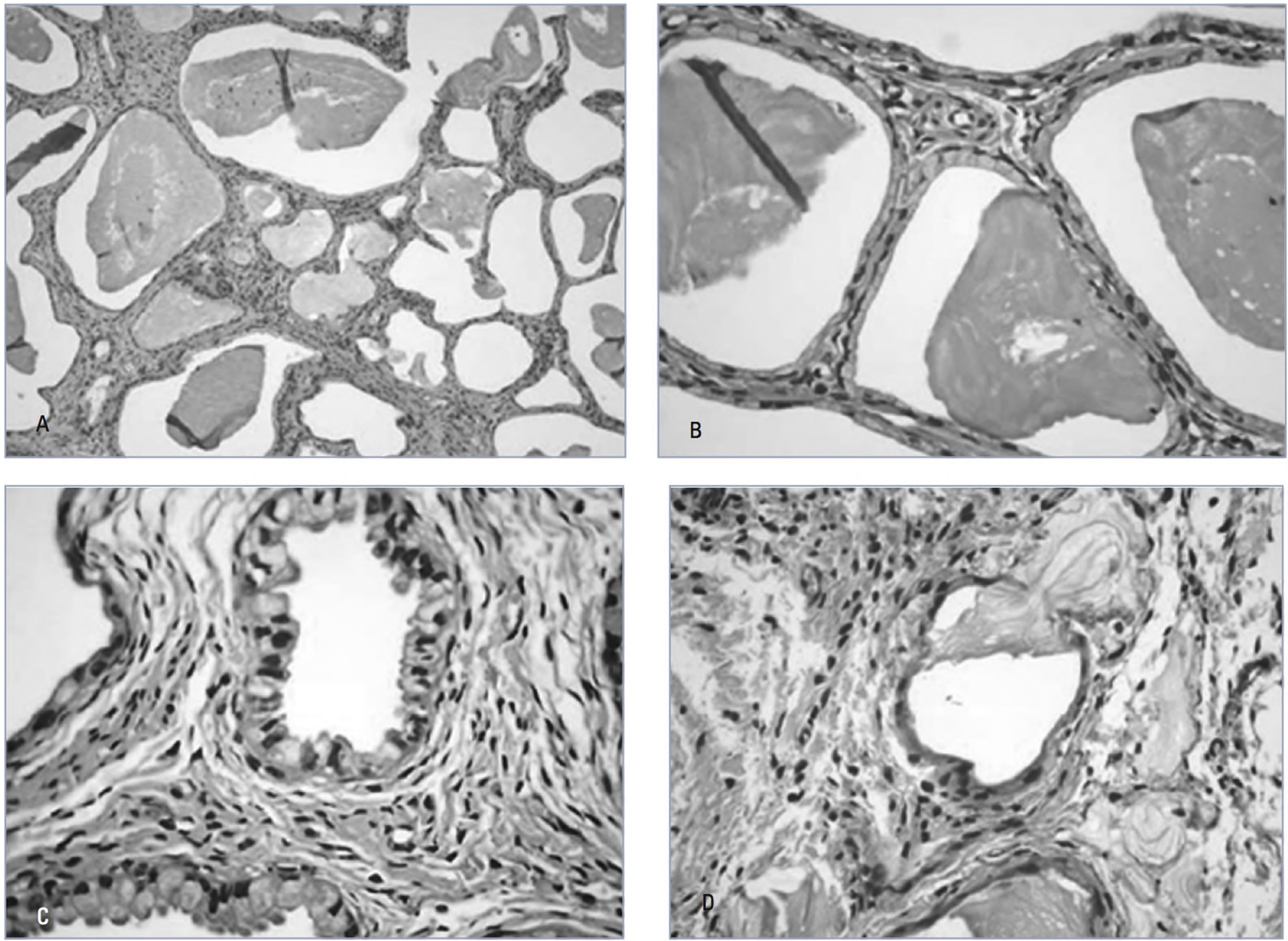
### COMENTÁRIOS


#### Origem de adenocarcinoma na vulva semelhante a carcinoma mamário

As lesões epiteliais glandulares da vulva são classificadas em:

- Doença de Paget:
  - glândulas anogenitais;
  - carcinoma anorretal;
  - carcinoma urotelial.
- Carcinomas de glândula de Bartholin.
- Carcinoma de glândulas anogenitais do tipo mamário:
  - adenocarcinoma do tipo mamário;
  - adenocarcinoma de glândula de Skene;
  - carcinoma de glândulas vestibulares menores.





**Figura 8** Epitélio glandular monoestratificado com padrão morfológico mucinoso de tipo pilórico. O quadro histológico corresponde à entidade denominada *tunnel clusters*. 

- Carcinoma de anexos cutâneos:
  - tumor maligno de glândula sudorípara;
  - carcinoma sebáceo;
  - adenocarcinomas de outros tipos.

O carcinoma de glândulas anogenitais do tipo mamário é uma entidade recentemente reconhecida que ocorre na região anogenital, principalmente nos sulcos interlabiais da vulva. As características histológicas dessas lesões relacionam e explicam uma série de distúrbios da região anogenital em mulheres, como a presença de glândulas mamárias funcionantes na região vulvar após gravidez, doença fibrocística, fibroadenoma, hidradenoma papilífero e alguns casos de adenocarcinoma, incluindo a doença de Paget vulvar.

Glândulas vulvares semelhantes à mama são estruturas eventualmente presentes na pele da vulva normal. Os adenocarcinomas originários dessas glândulas são raros e representam uma entidade clinicopatológica que deve ser distinguida de tumores metastáticos.

O principal critério para estabelecer o diagnóstico de adenocarcinoma de glândulas vulvares semelhantes à mama é o encontro de uma zona de transição entre tecido semelhante à mama normal e áreas de adenocarcinoma.



Historicamente, esses casos foram considerados oriundos de glândulas mamárias incipientes localizadas na linha mamária que podem chegar até a vulva. Entretanto, essa origem é questionada pelo conhecimento mais recente.

### **Achado falso-positivo de captação anormal de radiofármaco em área correspondente a divertículo de cólon sigmoide**

O PET/CT é um excelente método para rastreamento de metástases a distância, excluindo o sistema nervoso central. O PET/CT produz muito menos falsos-positivos em doenças degenerativas e inflamatórias e doenças ósseas pós-traumáticas quando comparado à cintilografia. Entretanto, o PET/CT não é tumor-específico e pode mostrar captação anormal em situações benignas. Na série de Lardinois et al., com 350 pacientes com câncer de pulmão, o PET/CT revelou imagens extrapulmonares em 110, sendo 72 lesões solitárias e 69 que tiveram estudo anatomopatológico. O diagnóstico dessas 69 pacientes foi de metástases solitárias em 37 (54%) e de lesões não relacionadas ao câncer de pulmão em 32 (46%). O diagnóstico dessas 32 pacientes foi de 6 (19%) com segunda neoplasia primária e 26 (81%) com lesões benignas, como adenomas, granulomas, artrite, esofagite, pancreatite, inflamação hemorroidal, fratura de costela e 2 casos de diverticulite.

No caso em questão, o achado positivo no PET/CT foi em virtude de diverticulite em cólon sigmoide.

### **Significado da lesão cervical *tunnel clusters***

O achado anatomopatológico do colo do útero foi de epitélio glandular monoestratificado com padrão morfológico mucinoso de tipo pilórico, correspondendo à entidade denominada *tunnel clusters* (forma cística). Essa entidade é uma lesão glandular pseudoneoplásica benigna que frequentemente é confundida de forma radio e histopatológica com adenoma maligno, uma variante rara do adenocarcinoma mucinoso do colo uterino.

No presente caso, a imagem cervical detectada na ressonância magnética era, também, uma lesão benigna rara.

### **Tratamento oncológico do adenocarcinoma de vulva**

Durante décadas, o tratamento padrão do carcinoma de vulva foi a vulvectomy radical e a linfadenectomia inguinofemoral bilateral. Mais recentemente, porém, o tratamento vem evoluindo para ressecções menos radicais com o objetivo de reduzir a morbidade e o uso de quimioterapia baseada em platina com radioterapia concomitante, que pode ser utilizada de forma neoadjuvante seguida de cirurgia, ou, como neste caso, após uma cirurgia localmente radical, que preservou aspectos estéticos e funcionais da vulva.

A presença de linfonodos positivos é outro fator importante a ser considerado, uma vez que, no carcinoma da vulva, a partir de 1 mm de invasão, já existem metástases ganglionares consideráveis.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Abbott JJ, Ahmed I. Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2006; 28(2):127-33.
2. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(3):227-41.
3. Lardinois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):6846-53.
4. Sugiyama K, Takehara Y. MR findings of pseudoneoplastic lesions in the uterine cervix mimicking adenoma malignum. *Br J Radiol* 2007; 80(959):878-83.
5. van der Putte SC. Anogenital “sweat” glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands. *Am J Dermatopathol* 1991; 13(6):557-67.

**Questões**

**1. Qual é o diagnóstico diferencial mais provável para o carcinoma indiferenciado da vulva?**

- a. Doença de Paget vulvar.
- b. Cancro mole.
- c. Cancro duro.
- d. Linfogranuloma venéreo.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. O que é PET/CT?**

- a. Ressonância magnética da vulva.
- b. Ultrassonografia da vulva.
- c. Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada.
- d. Tomografia computadorizada da vulva.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

**3. Qual é o tratamento complementar à cirurgia vulvar em carcinoma?**

- a. Hormonoterapia.
- b. Imunoterapia.
- c. Expectante.
- d. Radioterapia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Eduardo Hideki Miyadahira

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

N.L., 67 anos de idade, viúva, dona de casa, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Assadura em região vulvar há 8 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Refere prurido em região vulvar, principalmente do lado esquerdo, há 8 anos, que evoluiu com feridas e fissuras no local. Relata piora progressiva da lesão ao longo do tempo mencionado, mesmo tendo usado várias pomadas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega sinais ou sintomas em outros sistemas.

**Antecedentes pessoais** Nega outras comorbidades, cirurgias prévias, tabagismo ou etilismo. Sedentária.

**Antecedentes familiares** Irmão com sintomatologia semelhante no pé.

**Antecedentes ginecológicos** NDN.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 18 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** NDN.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, acianótica, anictérica e afebril.
- FC: 60 bpm.
- FR: 24 ipm.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem retrações ou abaulamentos, sem massas ou nódulos palpáveis.
- Abdome: Globoso, RHA presente, indolor à palpação.
- OGE: Placa eritematoulcerativa em região vulvar bilateralmente, com predomínio à esquerda, associada a placas esbranquiçadas não aderentes tipo escamas (Figura 1).

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Prurido vulvar e/ou eczema vulvar e/ou úlcera vulvar.

### Diagnóstico etiológico

- Dermatite de contato.
- Infecção fúngica.
- Líquen escleroso.
- Neoplasia intraepitelial vulvar.
- Melanoma.
- Doença de Paget.



**Figura 1** Placa eritematoulcerativa em região vulvar bilateralmente. 

## DIAGNÓSTICO

Foi realizado exame anatomopatológico da lesão, que mostrou achados compatíveis com a doença de Paget (células de Paget são grandes e redondas, têm citoplasma abundante e pálido, com núcleo grande e vesiculoso, que pode ser central ou comprimido nas laterais).

A pesquisa de neoplasias associadas foi negativa.

## TRATAMENTO

A paciente foi submetida a três sessões de terapia fotodinâmica, com remissão parcial da doença.

Com o intuito de assegurar margens, foi submetida à vulvectomy bilateral e reconstrução vulvar pela equipe de cirurgia plástica (Figura 2).

## COMENTÁRIOS

Trata-se de neoplasia rara em regiões da pele onde geralmente se encontram glândulas apócrinas, como vulva, períneo, perianal, escroto, pênis, axila, nádegas, pernas, pálpebras e canal auditivo. Ocorre em cerca de 1 a 5% das doenças malignas da vulva, com pico de incidência aos 65 anos de idade em mulheres brancas. Clinicamente, caracteriza-se por placas eritematosas, eczematosas e pruriginosas, às vezes dolorosas.

O tratamento cirúrgico é o proposto, mas a doença se estende além da área visível, sendo as margens cirúrgicas frequentemente comprometidas.



**Figura 2** Pós-operatório da vulvectomy com reconstrução vulvar. 



**Diagnóstico**

- Clínico: Prurido (70%), friabilidade, sensação de queimação, assintomático (10%). A lesão geralmente é eczematosa, eritematosa, irregular e pode estar escoriada, escamosa ou ulcerada, com média de 3 cm.
- Histopatológico: Células de Paget grandes e redondas, citoplasma abundante e pálido e com o núcleo grande e vesiculado, que pode ser central ou comprimido nas laterais.
- Recomendação: Em caso de lesão eczematosa e pruriginosa em áreas com glândulas apócrinas, deve-se tentar tratamento tópico por 4 a 6 semanas e, se não regredir, biópsia.

**Diagnóstico diferencial**

- Dermatite de contato.
- Infecção fúngica.
- Líquen escleroso.
- Neoplasia intraepitelial vulvar.
- Melanoma.

**Diagnóstico de neoplasias associadas**

- Ultrassonografia pélvica.
- Histeroscopia.
- Laparoscopia ou ressonância nuclear magnética da pelve.
- Colonoscopia.
- Sigmoidoscopia e/ou enema baritado.
- Cistoscopia.
- Mamografia.
- Radiografia de tórax.

**Tratamento**

- Cirúrgico:
  - padrão de tratamento, apesar da taxa de recorrência de até 40%;
  - cirurgia micrográfica de Mohs;
  - demarcação com 5-FU: Benefício.
- Radioterapia:
  - cirurgia × RDT: Dados insuficientes;
  - contraindicação para cirurgia;
  - recidiva após cirurgia;
  - preservar a função e a estrutura vulvar;
  - adjuvante à cirurgia com adenoma subjacente.
- Quimioterapia (tópica ou sistêmica):
  - 5-FU: Alívio dos sintomas, demarcação pré-operatória, citorredução pré-operatória e detecção precoce de recidiva;

- bleomicina e imiquimod: Relato de casos, na tentativa de reduzir a lesão para, em um segundo tempo, fazer a cirurgia ou quando a paciente não deseja ou não tem condições cirúrgicas;
- sistêmica: Contraindicação para RDT e cirurgia ou neoadjuvante para cirurgia.
- Terapia fotodinâmica:
  - ácido 5-aminolevulínico + luz;
  - cicatriz mínima;
  - preserva a função e a estrutura vulvar;
  - bem tolerada;
  - tumor específico: Evita dificuldade com as margens.
- Terapia com *laser*:
  - altas taxas de recidiva;
  - muita dor após o procedimento.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1):24-7.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(5):581-90.
3. Niikura H, Takano T, Watanabe H, Aiba S, Yaegashi N. Paget's disease of the vulva: clinico-pathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3):1212-5.
4. Rabban JT, Zaloudek C. Vulvar Paget disease. *Pathol Case Rev* 2005; 10(1):41-5.
5. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; 112(3):273-9.
6. Tanaka VD, Sanches JA, Torrezan L, Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics* 2009; 64:599-606.



## Questões

**1. Qual é a taxa de recidiva após o tratamento cirúrgico?**

- a. Menor do que 1%.
- b. 5%.
- c. 10%.
- d. 20%.
- e. Até 40%.

**2. O que fazer diante de uma lesão eczematosa e pruriginosa da vulva?**

- a. Conduta expectante.
- b. Biópsia imediata.
- c. Tratamento com corticosteroide tópico por 4 a 6 semanas e, caso não regrida, biópsia.
- d. Exérese da lesão.
- e. Anti-histamínico via oral e reavaliação em 3 meses.

**3. Existem outros tratamentos alternativos para a doença de Paget da vulva ?**

- a. Não.
- b. Sim.
- c. Existem, mas não são o ideal.
- d. O tratamento de escolha é o cirúrgico.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

Fatima Moreno Pires

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

M.L.F., 44 anos de idade, doméstica, parda, casada, natural e procedente de Barueri, SP, estudou até o 1º ano do ensino fundamental.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Coceira na vulva há 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que, há cerca de 8 meses, começou a apresentar prurido vulvar de forte intensidade e, em seguida, percebeu o aparecimento de algumas verrugas. Acredita que seu parceiro apresentava verrugas no pênis no mesmo período, mas ele não procurou assistência médica.

Iniciou acompanhamento no posto de saúde, onde foi submetida à biópsia e cujo diagnóstico foi condiloma acuminado. Realizou tratamento com ácido tricloroacético (ATA), mas fez somente uma aplicação, porque compareceu apenas a uma consulta. Permaneceu sem acompanhamento ginecológico e manteve vida sexual ativa, usando preservativo quase sempre.

Cerca de 4 meses após a aplicação do ATA, houve evolução com aparecimento de uma ferida profunda em períneo, pouco dolorosa, não associada a sangramento e com aumento progressivo na extensão. Negou corrimento genital, mas referiu leve dispareunia de superfície, que não a impedia de manter relações sexuais. Negou sinusorragia.

Antes do aparecimento da lesão, não fazia acompanhamento ginecológico regular.



**Antecedentes pessoais** Tabagista desde os 20 anos de idade (2 maços/dia). Nega etilismo ou uso de drogas.

**Antecedentes familiares** Mãe cardiopata, pai falecido (não sabe a causa). Nega outras doenças na família.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade, com ciclos menstruais regulares, com duração de 3 dias e intervalo de 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação aos 16 anos de idade. Teve cinco parceiros, sendo três fixos e dois eventuais. Atualmente, tem apenas um parceiro.

Seu último relacionamento durou 2 anos e ela desconhece se parceiros anteriores já apresentaram alguma doença sexualmente transmissível. Nenhum deles era usuário de droga ou etilista. O parceiro atual bebia nos finais de semana e fumava, mas nunca foi usuário de droga ou fez sorologia para HIV.

**Antecedentes obstétricos** Nulípara.

**Métodos anticoncepcionais** Uso de preservativo quase sempre. Nunca usou outro método contraceptivo.

## EXAME FÍSICO

### Ginecológico

Presença de lesão ulcerada logo abaixo da fúrcula, de aproximadamente 5 cm de diâmetro, com fundo limpo e bordas hipertróficas, estendendo-se até a região perianal (Figura 1). Linfonodopatia inguinal bilateral.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames estão resumidos na Tabela 1.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

Prurido vulvar intenso associado a verrugas há 8 meses. Após 4 meses do aparecimento do prurido, evoluiu com úlcera extensa e profunda, pouco dolorosa e de crescimento progressivo.

### Diagnóstico etiológico

- Verrugas:
  - condiloma acuminado;
  - condiloma plano.



Figura 1 Linfonodopatia inguinal bilateral. ♂

Tabela 1 Exames complementares

Exames	Resultados
Hemograma	Sem alterações
Sorologias para HIV, sífilis, hepatites B e C, herpes simples	Todas negativas
Colpocitologia oncológica	Negativa para células neoplásicas
Bacterioscopia de secreção vaginal	Nugent 3, ausência de tricomonas e leveduras
Pesquisa de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Chlamydia trachomatis</i> no conteúdo endocervical e uretral	Negativas
Citologia da secreção da lesão para pesquisa de herpes simples	Negativa
Biópsia de vulva (resultado parcial)	NIV III + HPV
Biópsia de vulva (resultado definitivo)	Carcinoma de células escamosas, subtipo queratinizante, moderadamente diferenciadas



- Prurido vulvar crônico:
  - neoplasia intraepitelial vulvar tipo usual;
  - neoplasia intraepitelial vulvar tipo diferenciada;
  - líquen simples crônico;
  - líquen escleroatrófico;
  - líquen plano;
  - câncer de vulva.
- Úlcera vulvar não dolorosa, com prurido intenso:
  - sífilis;
  - donovanose;
  - neoplasia intraepitelial vulvar;
  - câncer de vulva.

A paciente foi encaminhada ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), onde foi submetida à cirurgia e realizou acompanhamento do câncer.

## COMENTÁRIOS

Paciente iniciou o quadro clínico com prurido vulvar intenso crônico associado a ver-rugas.

O sintoma mais comum da NIV é o prurido vulvar, presente em cerca de 60% dos casos e, muitas vezes, de duração superior a 2 anos. Outros sintomas frequentes são o ardor e a dor na vulva e a dispareunia superficial. Cerca de 10% das pacientes são assintomáticas, o que significa que, por rotina, a vulva deve ser inspecionada, com especial atenção naquelas que são portadoras de neoplasia intraepitelial de colo do útero, da vagina e/ou da região anal.

No câncer de vulva, o prurido está presente em cerca de 69% das ocasiões e, em geral, é de longa duração. Segundo Soen e Salvatore, os sinais e sintomas no câncer de vulva estão muitas vezes presentes em cerca de 6 a 8 meses antes de a mulher procurar o especialista. O exame ginecológico cuidadoso da região vulvar feito por inspeção e palpação não deve ser menosprezado. Quando necessário, devem-se indicar exames complementares como a vulvoscopia, ou seja, a visualização da vulva com lupa ou colposcópio (aumento de até 10 vezes) após usar ácido acético a 5%, propiciando detalhes muito úteis em casos nos quais não há lesão à vista desarmada (SOEN).

O teste de Collins propicia grande número de falsos-positivos por causa da retenção do corante em microfissuras consequentes ao ato de coçar. As regiões mucosas também retêm o corante.

A paciente evoluiu com úlcera não dolorosa e extensa, permaneceu com prurido.

A história anterior de biópsia, revelando condiloma acuminado que, por se tratar de mulher jovem, de 44 anos de idade, com história de tabagismo por mais de 20 anos (2 maços/dia), cinco parceiros e uso irregular de camisinha, sugere associação com infecção por HPV.

O antecedente de condilomas vulvares foi relacionado a um risco relativo (RR) de 15,8 a 18,5 de se contrair uma lesão de NIV, enquanto a soropositividade para o HPV 16 foi associada a um RR de 3,6 a 13,4. É possível que a condilomatose vulvar seja um marcador indireto da suscetibilidade imunológica do epitélio escamoso da vulva à infecção pelo HPV de alto risco. Foi determinado que as mulheres infectadas pelo HIV têm incidência 4 a 6 vezes mais elevada de sofrer de NIV, geralmente associada à neoplasia intraepitelial cervical, vaginal e anal, e que essa incidência diminui com a medicação antirretroviral, o que sugere a importância da imunidade sistêmica – daí a importância da sorologia para HIV nessa paciente.

A taxa de incidência da NIV tem aumentado de forma gradual e progressiva. Sturgeon et al. analisaram a incidência de NIV e do carcinoma invasivo de vulva nos Estados Unidos em duas épocas diferentes (1973 a 1977 e 1985 a 1987) e verificaram que, enquanto a incidência do carcinoma invasivo de vulva se manteve estável em ambas as épocas (1,3 e 1,2:100.000 mulheres, respectivamente), a incidência das lesões de NIV duplicou de uma década para a seguinte (1,1 e 2,1:100.000 mulheres, respectivamente). Também observaram que a média de idade das mulheres com NIV, na época de 1973 a 1977, era superior aos 35 anos, enquanto a mesma média, na época de 1985 a 1987, era inferior a essa idade. Os autores sugeriram, então, que a alteração nos hábitos sexuais e o aumento da prevalência da infecção pelo HPV poderia explicar os resultados.

Joura et al. compararam a incidência das lesões de NIV e do câncer invasivo de vulva em uma população europeia nos períodos de 1985 a 1988 e de 1994 a 1997. Verificaram que a incidência das lesões de NIV triplicou no espaço de uma década, enquanto a incidência do carcinoma invasivo se manteve estável nos dois períodos. Quando consideraram apenas as mulheres com 50 anos de idade ou menos, observaram que a incidência de NIV aumentou 392%, enquanto a do carcinoma invasivo aumentou apenas 157%, o que interpretaram como consequência da previsível cancerização das lesões de NIV.

Sykes et al., na Nova Zelândia, avaliaram os fatores epidemiológicos de 65 pacientes consecutivos com o diagnóstico de NIV, entre os anos de 1989 e 1999. Constataram que a média da idade à data do diagnóstico foi de 38 anos, sendo que as mulheres fumantes eram mais jovens que as não fumantes; em 2/3 dos casos, as lesões de NIV estavam associadas à neoplasia intraepitelial do colo do útero e/ou da vagina, das quais 43% de alto grau; e que 79% das doentes eram sintomáticas, com uma duração média dos sintomas de 9,5 meses.



O câncer de vulva é uma das mais raras neoplasias malignas do sexo feminino, com incidência mundial de aproximadamente 1,8:100.000 mulheres, aumentando para 20:100.000 após os 75 anos de idade. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo) estima que o câncer de vulva representa aproximadamente 4 a 5% dos cânceres genitais femininos. O câncer de vulva, principalmente, é uma doença de faixa etária elevada, acima dos 60 anos, mas que tem sido observado em mulheres na pré-menopausa. Geralmente, é o carcinoma de células escamosas, ou o chamado carcinoma espinocelular (CEC), embora outros tipos histológicos possam acontecer, como melanoma, carcinoma basocelular, sarcoma e adenocarcinomas.

O câncer de vulva é altamente curável quando diagnosticado precocemente. A sobrevida depende do estado patológico dos linfonodos da região inguinal. Assim, a ausência de comprometimento significa sobrevida global de 5 anos livre de doença da ordem de 90%. Todavia, havendo envolvimento linfonodal, essa taxa é de 50 a 60%.

Os fatores de risco para metástase dos linfonodos são: avaliação clínica linfonodal, idade, grau de diferenciação, estágio, tamanho do tumor, profundidade de invasão estromal e presença capilar-linfática. Aproximadamente 30% dos pacientes operáveis têm disseminação linfonodal, evidenciando a necessidade de diagnósticos mais precoces. A análise multifatorial de fatores de risco no carcinoma escamoso da vulva demonstra que o estado dos linfonodos e o diâmetro da lesão primária, quando considerados juntos, são as únicas variáveis associadas ao prognóstico.

Pacientes com linfonodos inguinais não comprometidos e lesões não maiores que 2 cm tiveram sobrevida de 98% em 5 anos; enquanto que aqueles com qualquer tamanho, mas com 3 ou mais linfonodos unilaterais ou 2 ou mais bilaterais, tiveram uma taxa de sobrevida de 29% em 5 anos. Em muitos casos, o desenvolvimento do câncer vulvar é precedido por condiloma ou NIV.

Atualmente, sabe-se que o HPV é um dos fatores etiológicos de carcinomas em áreas genitais. O local mais comum de envolvimento é o grande lábio (aproximadamente 50% dos casos), mas o lábio menor responde por 15 a 20% dos casos. O clitóris e as glândulas de Bartholin são menos envolvidos. A disseminação desse tumor é influenciada pela histologia. Lesões bem diferenciadas tendem a disseminar ao longo da superfície com invasão mínima, já lesões anaplásicas levam à invasão profunda. A disseminação além da vulva é feita para órgãos adjacentes, como vagina, uretra e ânus, ou pela via linfática para os linfonodos inguinais e femorais e, então, para os linfonodos pélvicos. A disseminação hematogênica (via sanguínea) é rara.

### **Carcinoma verrucoso**

Clinicamente, assemelha-se ao condiloma acuminado. Microscopicamente, é caracterizado por células epiteliais bem diferenciadas.

A superfície é hiperqueratótica, não há invasão do espaço vascular e seu prognóstico é extremamente favorável, além de estar associado ao papilomavírus tipo 6.

### **Sarcoma**

O leiomiossarcoma é o mais comum na vulva. Os tumores geralmente são maiores que 5 cm de diâmetro. Quando diagnosticados, já apresentam invasão profunda. O diagnóstico microscópico leva em consideração a contagem de mitoses observadas na lâmina.

### **Histiocitoma fibroso maligno**

Origina-se do histiócito com diferenciação fibroblástica. É o segundo sarcoma mais comum na vulva e seu pico de incidência ocorre na pós-menopausa. Aparece como uma massa solitária, amarronzada ou pigmentada, secundária às áreas hemorrágicas dentro do tumor. Contém, no estudo imuno-histoquímico, alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimotripsina. É tipicamente infiltrativo tanto nas margens como na fáscia adjacente, cujo envolvimento é associado a alto risco de disseminação local e à metástase distante.

### **Sarcoma epitelióide**

Ocorre com maior frequência nos grandes lábios, na área subclitoridiana e no clitóris. É usualmente superficial, podendo ocorrer em estruturas mais profundas. Raramente produz metástases, embora o risco de recidiva local seja frequente.

O diagnóstico diferencial é feito com carcinomas espinocelulares e tumores rabdoídes.

### **Outros sarcomas da vulva**

Incluem os angiossarcomas, sarcoma de Kaposi, hemangiopericitoma e lipossarcoma.

### **Melanoma maligno invasivo**

Aparece em cerca de 3 a 10% dos tumores malignos da vulva. Ocorre mais em mulheres brancas, na faixa etária dos 50 anos. Pode crescer de áreas previamente pigmentadas ou não. A lesão pode ser plana ou elevada. O diagnóstico diferencial é feito com nevus atípicos e melanose vulvar.

## **TRATAMENTO**

Atualmente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 70%. O sucesso da cirurgia depende de cuidados pré-operatórios adequados. Correção de estados carenciais, sanguíneos e alimentares é importante. Cuidados higiênicos locais, como limpeza com água e sabão e duchas vaginais, é imperioso.

O tratamento da infecção secundária é feito com antibioticoterapia sistêmica. A fim de evitar infecção precoce pós-cirurgia por evacuação, preconiza-se a limpeza do trato digestivo baixo com enterocisma prévio em número de, no mínimo, 2. Prefere-se a anestesia peridural.

No pós-operatório, prescrevem-se dieta sem resíduos e terapia obstipante a fim de retardar a evacuação e o consequente risco de contaminação. A sonda vesical de demora é recomendada até a cicatrização adequada do retalho cutâneo mucoso da pele da



coxa com a vagina. Os tipos de cirurgia podem ser: exérese ampla, vulvectomy simples, vulvectomy ampliada e vulvectomy radical. A mais recomendada, de acordo com o estado geral da paciente, é a radical, que compreende a ressecção em bloco da vulva e linfonodos inguinofemorais bilaterais nos estádios II em diante.

As implicações de ordem psicológica diminuíram com a possibilidade de técnicas operatórias plásticas e o uso de retalhos musculocutâneos da vizinhança. Estes retalhos podem ser obtidos por descolamento e deslizamento da pele da coxa, com posterior sutura dos mesmos na mucosa vaginal, bem como pelo uso do retalho musculocutâneo do músculo grácil ou da fáscia lata ou de retalho de pele abdominal.

A radioterapia pode ser utilizada para a profilaxia de recidivas tumorais no leito da dissecação linfonodal e para recidivas localizadas de difícil acesso cirúrgico.

A quimioterapia tem sido cada vez mais estudada em protocolos experimentais, mas ainda não há indicação dela de forma adjuvante ou terapêutica.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Guimarães ICCV, Filho GLA, Carvalho MG, Takiya CM, Reis AFF, Valiante PM et al. p53 protein overexpression as a prognostic marker for vulvar intraepithelial neoplasia III recurrence/progression. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24(1).
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225.
3. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122(12):2827.
4. Moutinho JAF. Vulvar intraepithelial neoplasia: a current problem. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(8).
5. Pinto AP. Etiopathogenesis of vulvar cancer. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(1).
6. Soen JS. Carcinoma da vulva. *Tratado de ginecologia – condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. São Paulo: Revinter, 2005.
7. UpToDate. Elkas JC, Berek JS. Vulvar cancer: clinical manifestations, diagnosis, and pathology. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-pathology?Source=search\\_result&selectedTitle=2%7E28](http://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-pathology?Source=search_result&selectedTitle=2%7E28). Acesso em: 16/5/2011.
8. Up To Date. Elkas JC, Berek JS. Vulvar cancer: staging, treatment, and prognosis. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-staging-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&selectedTitle=1%7E28](http://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-staging-treatment-and-prognosis?source=search_result&selectedTitle=1%7E28). Acessado em: 16/5/2011.

## Questões

### 1. Quais são os tipos histológicos malignos da vulva?

- a. Carcinoma espinocelular, carcinoma basoescamoso, carcinoma adenoide cístico e melanoma.
- b. Adenocarcinoma seroso papilífero e tumor de células em “sinete”.
- c. Células em “sinete” e cancro duro.
- d. Tumor botrioide, rabdomiossarcoma.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Qual é o sintoma mais comum no carcinoma de vulva?

- a. Sangramento na pós-menopausa.
- b. Prurido vulvar crônico.
- c. Verrugas.
- d. Úlceras.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Qual é a localização mais comum do carcinoma de células escamosas na vulva?

- a. Introito vaginal.
- b. Região perineal.
- c. Sulco genitofemoral.
- d. Grandes lábios.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





# Carcinoma Invasor de Colo do Útero

C A S O 75

Dariane Sampaio Alves Morales Piato

Jesus Paula Carvalho

## IDENTIFICAÇÃO

C.S.B., 26 anos de idade, dona de casa.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento vaginal com odor fétido e dores em baixo ventre há 1 mês.

**História pregressa da moléstia atual** Corrimento com odor fétido há aproximadamente 1 mês. Não fazia qualquer acompanhamento ginecológico há mais de 3 anos. Quando o corrimento surgiu, procurou o hospital e realizou exames de citologia oncológica, cujo resultado foi positivo para células neoplásicas sugestivas de carcinoma invasor e atipias em células glandulares compatíveis com adenocarcinoma *in situ*. Fez biópsia de colo do útero, com resultado de adenocarcinoma invasor. Foi referenciada para o Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP para orientação do tratamento.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega HAC, diabetes, doenças sistêmicas, uso de medicações, tabagismo, cirurgias anteriores e alergias.

**Antecedentes familiares** NDN.



**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade, ciclos regulares com duração de 5 a 6 dias e em intervalos de 28 a 30 dias. Nega cólicas.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 16 anos de idade. Teve 10 parceiros sexuais.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações, dois partos normais e um aborto.

**Método anticoncepcional** Coito interrompido.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, afebril.
- Abdome: Plano, flácido, sem massas palpáveis, indolor à palpação superficial e profunda, DB negativa.

### Ginecológico

- OGE: Grandes e pequenos lábios sem alterações, procedência de parede vaginal anterior grau I.
- Exame especular: Colo do útero com lesão vegetante, friável, em toda a sua extensão, paredes vaginais normotróficas, sem lesões, e sangramento discreto vindo da lesão.
- Toque vaginal: Paredes vaginais livres, colo irregular, endurecido e bastante volumoso, a ponto de não ser possível mensurá-lo.
- Toque retal: Mucosa retal sem infiltrações, abaulada por tumor de 7 cm de diâmetro. Paramétrios aparentemente livres.

### Hipótese diagnóstica

- Câncer de colo do útero EC IB2 (Figo).

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Revisão de lâmina da biópsia de colo do útero

Como procedimento de rotina, foi realizada revisão de lâmina. O diagnóstico final foi de carcinoma pouco diferenciado, infiltrando a mucosa endocervical. O exame imuno--histoquímico foi positivo para 34BE12, negativo para 35bh11 e positivo para p16 e p63. Esse perfil é compatível com carcinoma epidermoide.

### Diagnóstico por imagem

- Fatores prognósticos e exames de imagem (Tabela 1).

**Tabela 1** Fatores diagnósticos e prognósticos do carcinoma invasor do colo do útero

Fatores diagnósticos e prognósticos	Linfangiografia	US	TC	RM	PET	Mapeamento linfático
Profundidade de invasão				X		
Tamanho tumoral		X	X	X		
Extensão parametrial		X	X	X	X	
Extensão vaginal			X	X	X	
Invasão de bexiga e reto			X	X		
Metástase a distância			X	X	X	
Metástase linfonodal	X		X	X	X	X
Oxigenação intratumoral				X (com contraste)	X	
Vascularização tumoral				X (com contraste)		



*Ultrassonografia pélvica transretal*

Processo expansivo do colo uterino medindo até 7 cm no maior diâmetro transverso. Tal processo apresenta sinais de invasão parametrial bilateral e invasão do corpo uterino. Nota-se contato tumoral com a parede anterior do reto, sem sinais de invasão.

*Ressonância magnética*

- Volumosa lesão sólida expansiva no colo uterino, heterogênea, com áreas necróticas/císticas de permeio, medindo cerca de  $7,5 \times 7 \times 6,2$  cm (LL  $\times$  AP  $\times$  CC), com sinais de invasão do terço superior da vagina e de ambos os paramétrios.
- Sinais de invasão da gordura perirretal e proximidade com a face anterior do reto.
- Lesão determinando pequeno hematométrio, enquanto o restante do útero apresenta sinal heterogêneo, sem lesões definidas.
- Ovário direito aumentado de volume, medindo  $5,5 \times 4,6 \times 3,7$  cm, à custa de cisto septado medindo 3,5 cm.
- Pequeno cisto hemorrágico com 0,8 cm.
- Ovário esquerdo de aspecto normal, medindo  $3 \times 2,4 \times 1,8$  cm.
- Pequena quantidade de líquido livre na pelve.
- Linfonodomegalia isolada na cadeia ilíaca interna direita, medindo cerca de  $2,2 \times 1,8$  cm, com pequenas áreas de necrose central.
- Fígado, vias biliares, pâncreas e suprarrenais de aspecto normal.
- Rins com dimensões normais e sem hidronefrose, apresentando boa concentração do meio de contraste.
- Cistos simples subcentimétricos à direita.

*Radiografia de tórax*

Sem alterações.

**TRATAMENTO**

Por se tratar de tumor muito volumoso, optou-se por tratamento radioquimioterápico, da seguinte forma:

- Radioterapia externa 4.500 cGy;
- Braquiterapia  $4 \times 700$  cGy, 1 vez/semana, totalizando 2.800 cGy;
- Quimioterapia com platina,  $40 \text{ mg/m}^2$ , 1 vez/semana (6 ciclos), concomitante à radioterapia externa.

**COMENTÁRIOS**

O câncer de colo do útero é o segundo câncer mais incidente na população feminina. De acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo), define-se EC IB2 aquele tumor restrito ao colo do útero, com diâmetro clinicamente maior que 4 cm.

Estudos epidemiológicos e moleculares indicam a infecção persistente pelo HPV como precursora biológica mais importante na carcinogênese cervical. O DNA do HPV é encontrado em 50 a 80% das lesões epiteliais de alto grau e em mais de 90% das amostras de tecidos de pacientes com carcinoma de células escamosas do colo do útero, sendo o HPV 16 o tipo mais encontrado (50% dos casos), seguido do HPV 18.

O tratamento do câncer de colo do útero EC IB2, também denominado Bulky ou Barrel-shaped, representa um desafio para os oncoginecologistas, uma vez que existe maior risco de recidiva e de comprometimento linfonodal.

Quando comparado ao EC IB1, a sobrevida em 5 anos cai de 90%, no primeiro caso, para 65 a 75%, nos EC IB2.

As opções de tratamento para o EC IB2 incluem:

- Cirurgia de Wertheim-Meigs com ou sem radio/quimioterapia adjuvante.
- RDT externa/braquiterapia + histerectomia total abdominal (HTA).
- Quimioterapia neoadjuvante + cirurgia de Wertheim-Meigs.
- Radioquimioterapia com ou sem HTA.

### **Cirurgia de Wertheim-Meigs com ou sem radioquimioterapia adjuvante**

Em relação à cirurgia radical de Wertheim-Meigs (HTA + SOB + linfadenectomia de cadeias ilíacas + parametrectomia + retirada de manguito vaginal), podem-se citar como vantagens o menor tempo de tratamento, a preservação da função ovariana em pacientes jovens, o fato de não causar estenose vaginal e a possibilidade de propiciar estadiamento cirúrgico. Segundo Peters, porém, 80 a 88% das pacientes com câncer de colo IB2 precisam ser submetidas à RDT adjuvante, o que representa significativo aumento da morbidade.

As pacientes submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs devem receber terapia adjuvante, dependendo do grau de risco de recidiva, após estudo anatomopatológico definitivo.

- Alto risco de recidiva:
  - margens comprometidas;
  - paramétrios comprometidos;
  - linfonodos comprometidos.
- Risco intermediário de recidiva:
  - tamanho do tumor;
  - profundidade de invasão;
  - invasão linfovascular.

Para Peters, a RDT adjuvante deve ser indicada em pacientes com tumores com fatores de risco intermediários, enquanto a quimioterapia deve ser acrescentada quando houver alto risco de recidiva.



### **Radioterapia externa + braquiterapia + HTA**

Como desvantagem da RDT para EC IB2, citam-se a extensão lateral do tumor, que vai além da curva de isodose tumoricida da braquiterapia em muitos casos, e o fato de existirem maiores áreas de hipóxia que diminuem a ação da radioterapia.

Os campos da radioterapia externa ou teleterapia são baseados em quatro campos perpendiculares: o limite superior (a transição das vértebras lombares L4/L5), o limite inferior (as bordas inferiores dos forames obturadores ou, mais inferior a este limite, quando existe a necessidade de incluir o canal vaginal) e os limites laterais (estabelecidos pela distância de até 1,5 a 2 cm lateralmente à linha ileopectínea bilateralmente).

A dose da radioterapia externa é feita com frações de 1,8 Gy a 2 Gy/dia, 5 vezes/semana, até um total de 45 a 50 Gy. Essa dose total no campo pélvico deve ser respeitada, evitando-se complicações actínicas graves em alças intestinais, e é considerada suficiente para a esterilização de doença subclínica em linfonodos. No entanto, para esterilização do tumor central, é considerada insuficiente e, por isso, é necessário um complemento de dose no volume tumoral central, por meio da braquiterapia.

A braquiterapia é realizada com moldagem útero-vaginal, utilizando-se aplicador de anel e sonda intrauterina. São realizadas quatro frações semanais de 700 cGy para EC I e II e doses de 750 cGy para EC III e IV, perfazendo o total de 2.800 cGy ou 3.000 cGy no total, calculados no ponto A.

O ponto A está espacialmente localizado a 2 cm do plano que passa pelo orifício externo do colo do útero e lateralmente a 2 cm do eixo central do canal cervical bilateralmente.

Rutledge refere melhora da sobrevida com HTA extrafascial após RDT; porém, Keys verificou melhora somente da taxa de recidiva central, mas não da sobrevida.

### **Quimioterapia neoadjuvante + Wertheim-Meigs**

A quimioterapia neoadjuvante tem a intenção de diminuir o volume tumoral, propiciando condições mais adequadas para o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico subsequente, podendo, ainda, eliminar ou reduzir tanto a disseminação para os nódulos linfáticos como a ocorrência de micrometástases a distância.

Sardi estudou 309 pacientes EC IIB de 1988 a 1993, dividindo o tratamento em quatro grupos, e observou os seguintes dados:

- Radioterapia externa + braquiterapia (n = 73): Sobrevida de 48%.
- Wertheim-Meigs + Radioterapia (n = 75): Sobrevida de 41%.
- Quimioterapia neoadjuvante + radioterapia (n = 72): Sobrevida de 54%.
- Quimioterapia neoadjuvante + Wertheim-Meigs + radioterapia (n = 89): Sobrevida de 65%.

Já Panici observou 409 pacientes com EC IB2 a EC III no período de 1990 a 1996, dividindo as pacientes em dois grupos, e observou:

- Quimioterapia neoadjuvante + WM: n = 210.
- Radioterapia: n = 199.

Esse estudo demonstrou que 18% dos casos foram irresssecáveis, levando a um atraso no tratamento adequado. Das pacientes que foram operadas, o exame patológico revelou resposta completa em 13% e doença microinvasiva em 8%, sendo que 26 % das pacientes necessitaram de RDT adjuvante.

### Quimio/radioterapia com ou sem HTA

Estudos com quimio/radioterapia para o câncer de colo EC IB2 demonstram melhora do intervalo livre de doença, melhora da sobrevida e menor risco de metástases a distância.

A quimioterapia age como radiosensibilizante com efeito citotóxico, levando ao tratamento de micrometástases.

A droga mais utilizada atualmente é a cisplatina na dose de 40 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez/semana (6 ciclos).

Observou-se, em estudo prospectivo, sobrevida de 83% em 3 anos com uso de cisplatina e de 74% sem a mesma. Os efeitos adversos principais ocorrem em 35% dos casos e são principalmente hematológicos e gastrointestinais.

Segundo Dueñas-Gonzales, o tratamento *standard* para o câncer de colo IB2 é a quimiorradioterapia baseada em cisplatina, com aumento de 12% de sobrevida em 5 anos, quando comparada à radioterapia exclusiva.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. J Clin Pathol 1998; 51:96-103.
2. Dueñas-Gonzales A, Cetina L, Mariscal I, De La Garza J. Modern management of locally advanced cervical carcinoma. Cancer Treat Rev 2003; 29(5):389-99.
3. Guimarães JRQ, Guimarães MMQ, Filho UP, Pinheiro QS. Quimioterapia do carcinoma de colo do útero. In: Guimarães JRQ (org.). Manual de oncologia. 3.ed. São Paulo: BBS, 2008.
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF et al. Radiation therapy with and without radical hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecological Oncology Group. Gynecol Oncol 2003; 89:343-53.
5. Maciag PC, Villa LL. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. Braz J Med Biol Res 1999; 32:915-22.
6. Moore DH. Treatment of Stage IB2 (bulky) cervical carcinoma. Cancer Treat Rev 2003; 29:401-6.
7. Panici BP, Bellati F. Matching might help interpretation of results of retrospective studies on neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in patients affected by bulky cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33(7):931.



8. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18:1606-13.
9. Piato S. Tratado de ginecologia. São Paulo: Artes Médicas, 1997. Carcinoma invasivo do colo do útero.
10. Rutledge FN, Wharton JT, Fletcher GH. Clinical studies with adjunctive surgery and irradiation therapy in the treatment of carcinoma of the cervix. Cancer 1976; 38:596-602.
11. Sardi J, Sananas C, Giaroli A, Maya G, di Paola G. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990; 38:486-93.
12. Souen JS, Carvalho JP, Pinotti JA. Oncologia genital feminina. 2.ed. São Paulo: Roca, 2001.

## Questões

- 1. Após o término do tratamento, houve resposta parcial, com persistência tumoral. Qual seria sua conduta diante dessa situação?**
  - a. Radioterapia externa e braquiterapia.
  - b. Braquiterapia.
  - c. Trocar a droga da quimioterapia.
  - d. Cirurgia de Wertheim-Meigs.
  - e. Histerectomia total abdominal.
- 2. Qual é o tempo ideal para realização de cirurgia após um tratamento radioterápico?**
  - a. Até 2 semanas.
  - b. Até 6 semanas.
  - c. 3 meses.
  - d. 6 meses.
  - e. 1 ano.
- 3. Quais são os riscos da cirurgia após tratamento radioterápico?**
  - a. Lesão vascular.
  - b. Lesão de bexiga.
  - c. Lesão de alça intestinal.
  - d. Maior chance de fístulas.
  - e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

Walter Pinheiro  
José Maria Soares Júnior  
Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

A.M.C., 36 anos de idade, branca, casada, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Menstruação irregular há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Há 6 meses, a paciente refere perda de sangue por via vaginal irregularmente. Informa aumento do fluxo e da duração do sangramento genital (superior a 8 dias) há 3 meses, bem como diminuição do intervalo (inferior a 20 dias), necessitando de atendimento de urgência, onde recebeu tratamento por via endovenosa, mas não sabe informar os medicamentos. Posteriormente, procurou o ambulatório de ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Antecedentes pessoais** Informa que teve as doenças próprias da infância sem complicações. Sem outras doenças de que tenha conhecimento.

**Antecedentes familiares** Mãe falecida por problemas do coração (não sabe mais detalhes) e pai falecido por problemas decorrentes de acidente vascular cerebral isquêmico.



**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Refere que os ciclos menstruais eram regulares, com intervalo de 30 dias e duração, em média, de 4 a 5 dias, até 6 meses atrás, quando se iniciaram os sangramentos anormais e intermitentes referidos.

**Antecedentes obstétricos** Nulípara.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- IMC: 28 kg/m<sup>2</sup>.
- Sistema cardiovascular: Bulhas normofonéticas em ritmo de 2 tempos.
- PA: 140 × 90 mmHg.
- Sistema respiratório: Pulmões sem ruídos adventícios.
- Abdome: Pendente, sem hérnias ou massa palpável, bem como visceromegalias.
- Membros inferiores: Sem anormalidades.

### Ginecológico

- Mamas: Pendentes, sem abaulamentos e/ou retrações, palpação sem nodulações ou espessamentos, parênquima mamário normal, expressão mamária bilateral negativa.
- Vulva: Pilificação normal para sexo e idade, sem úlceras ou tumorações, formações vestibulolabiais sem alterações, sem procidências de paredes vaginais ou perda urinária aos esforços solicitados.
- Toque: Vagina pérvia para dois dedos, com paredes lisas e elasticidade e fôrnices vaginais livres. Colo do útero cilíndrico, anterior, indolor à mobilização e orifício externo impérvio, antevertido, de tamanho normal e indolor à mobilização.
- Anexos: Não palpáveis.
- Exame especular: Pequena quantidade de sangue em fundo de saco posterior.
- Exames de imagem: Mamografia, ultrassonografia pélvica e transvaginal, colposcopia e citologia oncótica.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- Metrorragia a esclarecer.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Verifica-se, à ultrassonografia pélvica transvaginal, espessamento endometrial de 10 mm, de contornos irregulares com imagem hiperecogênica rodeada por áreas hipoecogênicas. O padrão do eco endometrial não era compatível com a época do ciclo menstrual, que necessitava de prosseguimento investigatório.

A paciente, então, foi submetida à histeroscopia diagnóstica ambulatorial e à biópsia dirigida de endométrio.

### Histeroscopia diagnóstica ambulatorial

O exame evidenciou canal cervical sem anormalidades e cavidade uterina ampla, com endométrio proliferativo. Contudo, foi vista imagem polipoide com vascularização alterada e pequenas glândulas com ectasia, mais significativa no fundo. Os orifícios tubáricos eram normais bilateralmente. A biópsia dirigida, utilizando o sistema de Bettocchi, indicou tratar-se de hiperplasia endometrial com atipias.

O diagnóstico foi confirmado utilizando-se o critério de Kurman e Norris para fazer a distinção entre a hiperplasia complexa com atipias e o adenocarcinoma de endométrio bem diferenciado.

### COMENTÁRIOS

A ultrassonografia tem se firmado como importante método de investigação da cavidade pélvica. O advento dos transdutores endovaginais aumentou a sensibilidade do método e a medida do eco endometrial tem se mostrado eficaz na identificação de anormalidades endometriais.

A histeroscopia foi um dos primeiros métodos desenvolvidos para visualizar e estudar diretamente a cavidade uterina. A histeroscopia abriu novas possibilidades diagnósticas para o canal cervical e a cavidade uterina, revelando limites que existiam para a curetagem uterina. Atualmente, é possível a execução de um exame endoscópico, no ambulatório, sem o uso de qualquer tipo de anestésico ou de dilatação do canal cervical. Esse exame permite fechar o diagnóstico e afastar a lesão precursora do câncer endometrial, que é mais grave, como no caso descrito.

Os fatores de risco para câncer de endométrio devem ser observados na investigação do sangramento genital anormal. Os principais fatores de risco são: obesidade, nuliparidade, menopausa tardia (após os 52 anos de idade), diabetes melito, uso de tamoxifeno, terapia estrogênica sem oposição progestínica e fatores genéticos. Contudo, as lesões precursoras são mais frequentes. Entre elas, destaca-se a hiperplasia endometrial com atipias, visto que aproximadamente 18% das mulheres podem evoluir para o adenocarcinoma endometrial.

O sangramento uterino anormal, como no caso descrito, é uma queixa frequente das pacientes, que necessitam ser investigadas para afastamento de neoplasia endometrial.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Albuquerque Neto LC, Soares Jr JM. Histeroscopia. In: Girão MJBC, Rodrigues de Lima G, Baracat EC (eds.). Ginecologia. Barueri: Manole, 2009.
2. Bortoletto CC, Baracat EC, Gonçalves WJ, Lima GR, Stávale JN. Transvaginal ultrasonography and the progestogen challenge test in postmenopausal endometrial evaluation. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58(3):293-8.
3. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1):168-76.
4. Holalkere NS, Katur AM, Lee SI. Issues in imaging malignant neoplasms of the female reproductive system. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38(1):1-16.
5. Maness DL, Reddy A, Harraway-Smith CL, Mitchell G, Givens V. How best to manage dysfunctional uterine bleeding. *J Fam Pract* 2010; 59(8):449-58.
6. Patriarca MT, de Lima GR, Stavale JN, Gonçalves WJ, Freitas V, Soares Jr JM. Ultrasonographic and morphological studies of the postmenopausal endometrium using unopposed estrogen replacement therapy with regular pause: a prospective preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98(1):119-23.
7. Robert Y, Bazot M. Meno-metrorrhagia imaging. *J Radiol* 2008; 89(1Pt.2):115-33.
8. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5):1216-23.

## Questões

**1. Qual seria o melhor exame para investigar uma paciente com metrorragia?**

- a. Curetagem uterina.
- b. Ultrassonografia pélvica.
- c. Histeroscopia com biópsia dirigida.
- d. Histerossalpingografia.
- e. Histerossonografia.

**2. Qual lesão é a precursora do câncer endometrial do tipo I?**

- a. Proliferação endometrial.
- b. Pólipo endometrial.
- c. Pólipo endocervical.
- d. Adenomiose.
- e. Hiperplasia endometrial com atipias.

**3. Considera-se duração do fluxo menstrual normal:**

- a. 3 a 7 dias.
- b. Acima de 7 dias.
- c. Menos de 2 dias.
- d. 7 a 10 dias.
- e. 10 a 15 dias.





Altamiro Ribeiro Dias Júnior  
Giovanni Miglino Suárez  
Miguel Bartolomé Vera (*in memoriam*)  
Jesus Paula Carvalho

## IDENTIFICAÇÃO

E.B.C., 57 de idade, comerciante, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento vaginal há 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com história de menopausa há 18 anos, informando uso de terapia hormonal com estrogênios conjugados e progestagênios por 15 anos, sendo interrompida há 3 anos. Menciona sangramento pós-menopausa há 1 ano, em dois episódios.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega hipertensão arterial e diabetes melito.

**Antecedentes familiares** Pai, mãe e irmãos sem história de câncer.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 14 anos de idade. Data da última menstruação: há 18 anos.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 24 anos de idade. Relação sexual regular, sem queixas. Teve apenas 1 parceiro.



**Antecedentes obstétricos** Três gestações, 3 partos normais (sendo o último realizado há 29 anos).

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, anictérica e afebril.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Peso: 58 kg.
- Altura: 1,55 m.
- IMC: 25 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Pendentes, sem abaulamentos e/ou retrações, ausência de nódulos, expressão negativa.
- Abdome: Plano, indolor à palpação profunda, ruídos hidroaéreos presentes, DB negativo.
- OGE: Pilificação normal para sexo e idade.
- Especular: Colo epitelizado, secreção vaginal ausente.
- Toque vaginal: Colo de consistência fibroelástica, corpo uterino e anexos não palpados.
- Toque retal: Paramétrios livres.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Sangramento pós-menopausa.

### Diagnóstico etiológico

- Pólipo endometrial.
- Mioma uterino.
- Câncer de corpo uterino.
- Atrofia endometrial.

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO

A paciente apresentou sangramento pós-menopausa. No entanto, sabe-se que apenas 10% das pacientes que cursam com tal sintoma são efetivamente portadoras de câncer de corpo uterino. A causa mais comum de sangramento nesse período é a presença de pólipos endometriais, miomas submucosos ou atrofia endometrial. Contudo, para todas as pacientes que referirem esse sintoma, deve-se excluir a presença de câncer.

A investigação diagnóstica começa com a ultrassonografia pélvica transvaginal, a partir da análise do eco endometrial. Para pacientes na pós-menopausa que não fazem uso de terapia hormonal, espera-se que tal medida gire em torno de 5 mm. Medidas acima de 8 mm associadas a sangramento pós-menopausa devem ser investigadas.



A amostragem histológica pode ser obtida por meio de videohisteroscopia diagnóstica (método padrão-ouro) com biópsia dirigida, curetagem uterina ou aspiração de endométrio com sonda intrauterina.

O exame de Papanicolaou, no que tange ao auxílio diagnóstico de neoplasias endometriais, pouco contribui para o esclarecimento das mesmas, pois se apresenta positivo em menos de 50% dos casos de câncer endometrial.

## EXAMES COMPLEMENTARES

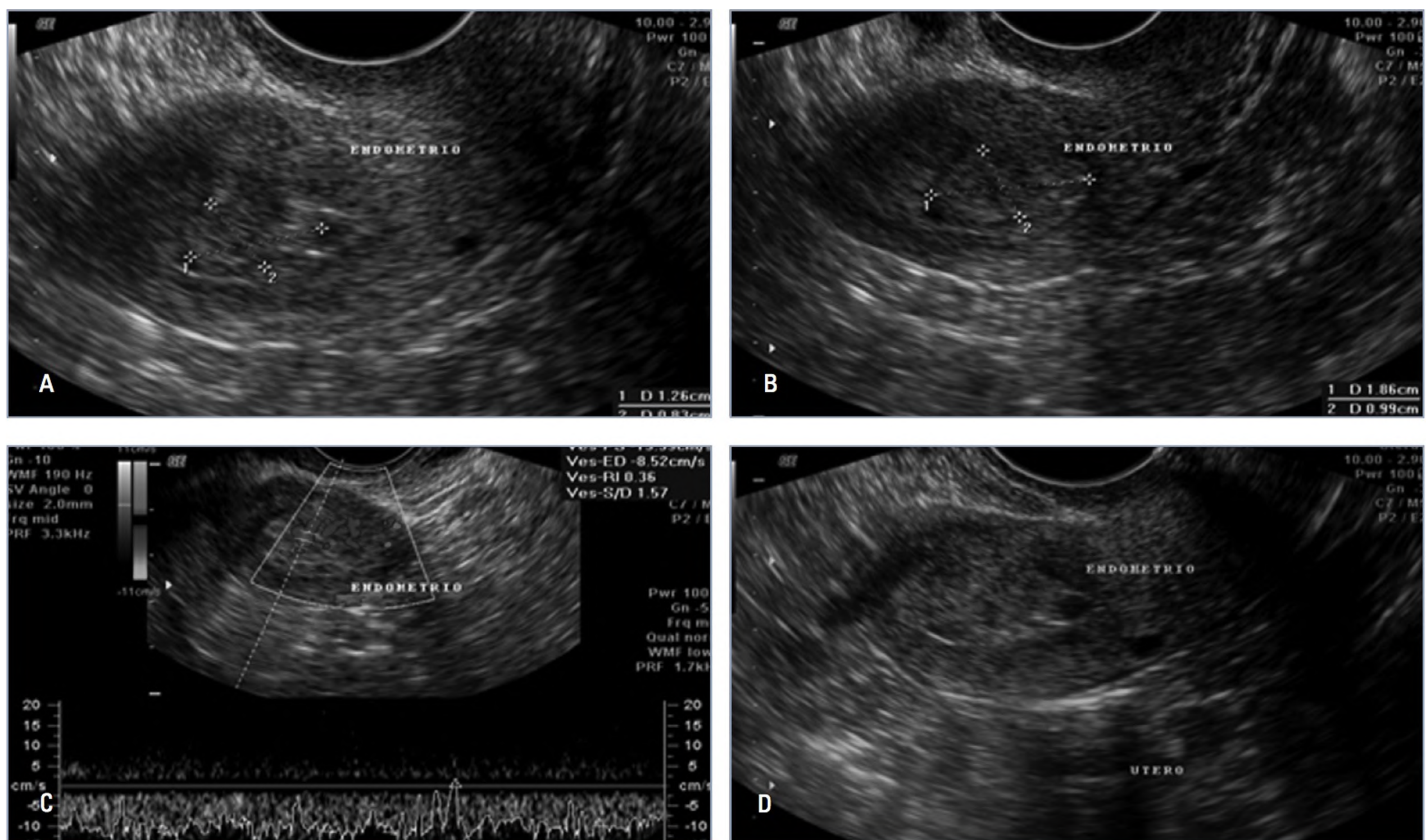
### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica e transvaginal*

Demonstrou útero em AVF, com volume de 29,8 cm<sup>3</sup>; eco espessado e heterogêneo, com nodulação hipocogênica de 1,8 × 0,9 cm, projetando-se para o interior da cavidade; e Doppler com baixa resistência, IR + 0,3/0,4 (Figura 1).

#### *Videohisteroscopia diagnóstica com biópsia de endométrio*

A videohisteroscopia diagnóstica é o método de escolha para o diagnóstico de patologias endometriais, uma vez que permite a visualização direta da cavidade uterina. A paciente em questão submeteu-se a esse método com biópsia dirigida, obtendo o diagnóstico de adenocarcinoma endometriode G2.



**Figura 1** Ultrassonografia pélvica e transvaginal. ☞

Observação: Dopplerfluxometria da camada endometrial com baixa resistência.



Os tumores do corpo uterino são definidos como aqueles que acometem o corpo uterino acima do orifício interno do útero. Os tipos histológicos principais são os epiteliais (carcinomas) e os mesenquimais (sarcomas).

Entre os epiteliais, verificam-se os carcinomas de baixo risco (tipo I), isto é, estrogênio-dependentes, que acometem preferencialmente mulheres obesas e diabéticas. As hiperplasias endometriais apresentam-se como lesões precursoras e também pode ser verificada anomalia genômica decorrente da alteração no gene PTEN. Tem como principal representante o adenocarcinoma endometriode, que corresponde a 80% dos carcinomas do endométrio.

Já os carcinomas de alto risco (tipo II) têm comportamento mais agressivo. Seus principais representantes são o carcinoma seroso papilífero e o carcinoma de células claras. Para esse grupo de tumores, não se verifica a relação com estímulo estrogênico persistente. É encontrado em mulheres magras e em faixa etária mais elevada do que as do tipo I. Apresentam como principal alteração a mutação do gene p53.

A paciente não apresentava sobrepeso, hipertensão arterial ou diabetes.

### **Complementação da propedêutica após o diagnóstico anatomopatológico**

#### *Ressonância magnética de abdome total e pelve*

A ressonância magnética de pelve foi solicitada com o intuito de avaliar a extensão da doença endometrial, a invasão miometrial e o estado linfonodal. O conhecimento de tais informações pelo cirurgião previamente à cirurgia é de suma importância, pois possibilita um melhor planejamento terapêutico.

O resultado foi ausência de linfonodomegalia, útero de dimensões reduzidas, espessamento irregular e polipoide em parede anterior, comprometendo menos de 50% da parede miometrial (Figura 2).

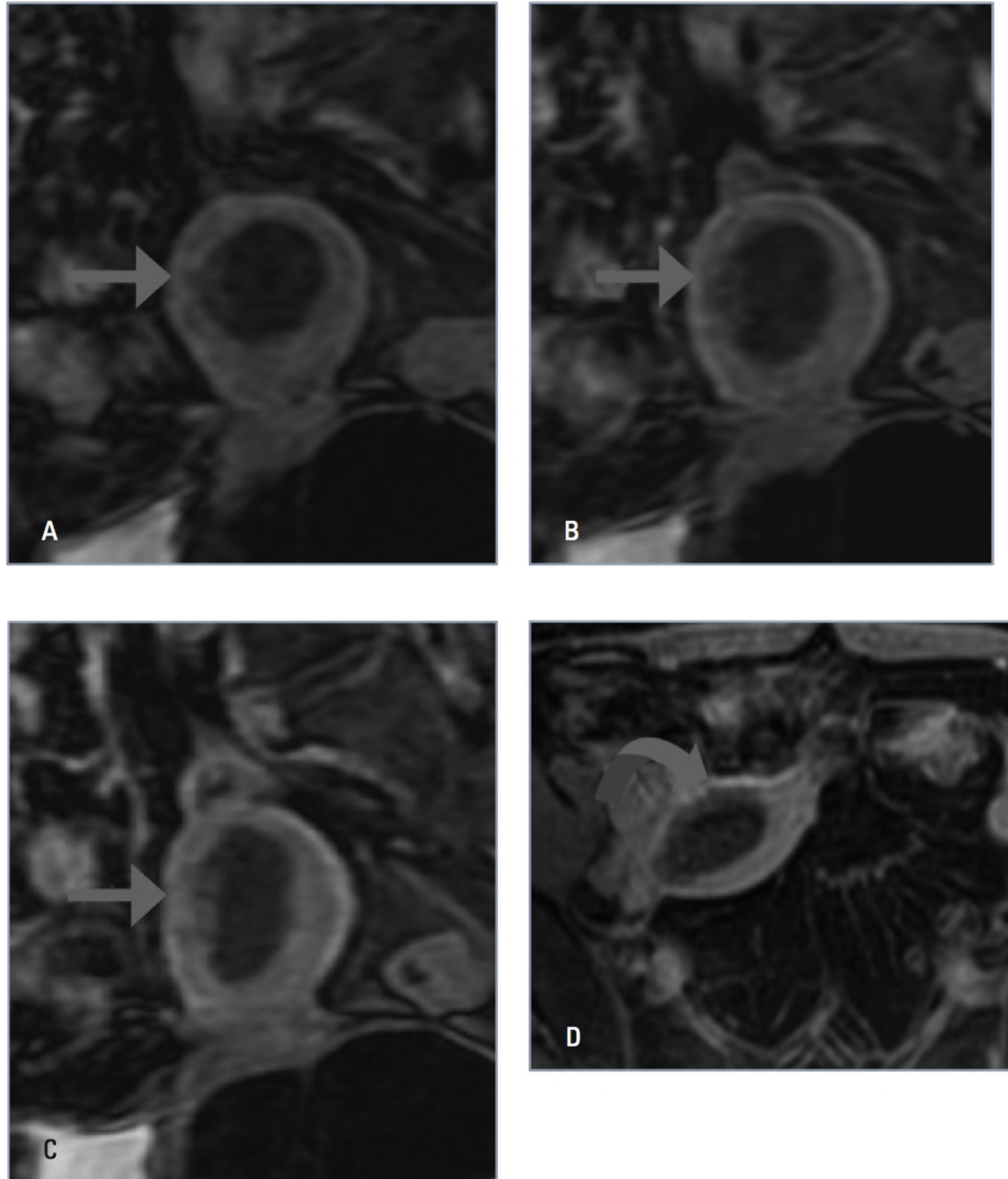
### **TRATAMENTO**

Com base nas recomendações propostas pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo) (1988), o tratamento do câncer de endométrio compreende: histerectomia total abdominal, anexectomia bilateral, coleta de citologia peritoneal, linfadenectomia ilíaca bilateral e para-aórtica (dependendo da extensão da doença e do tipo histológico) e omentectomia (para os tumores tipo II).

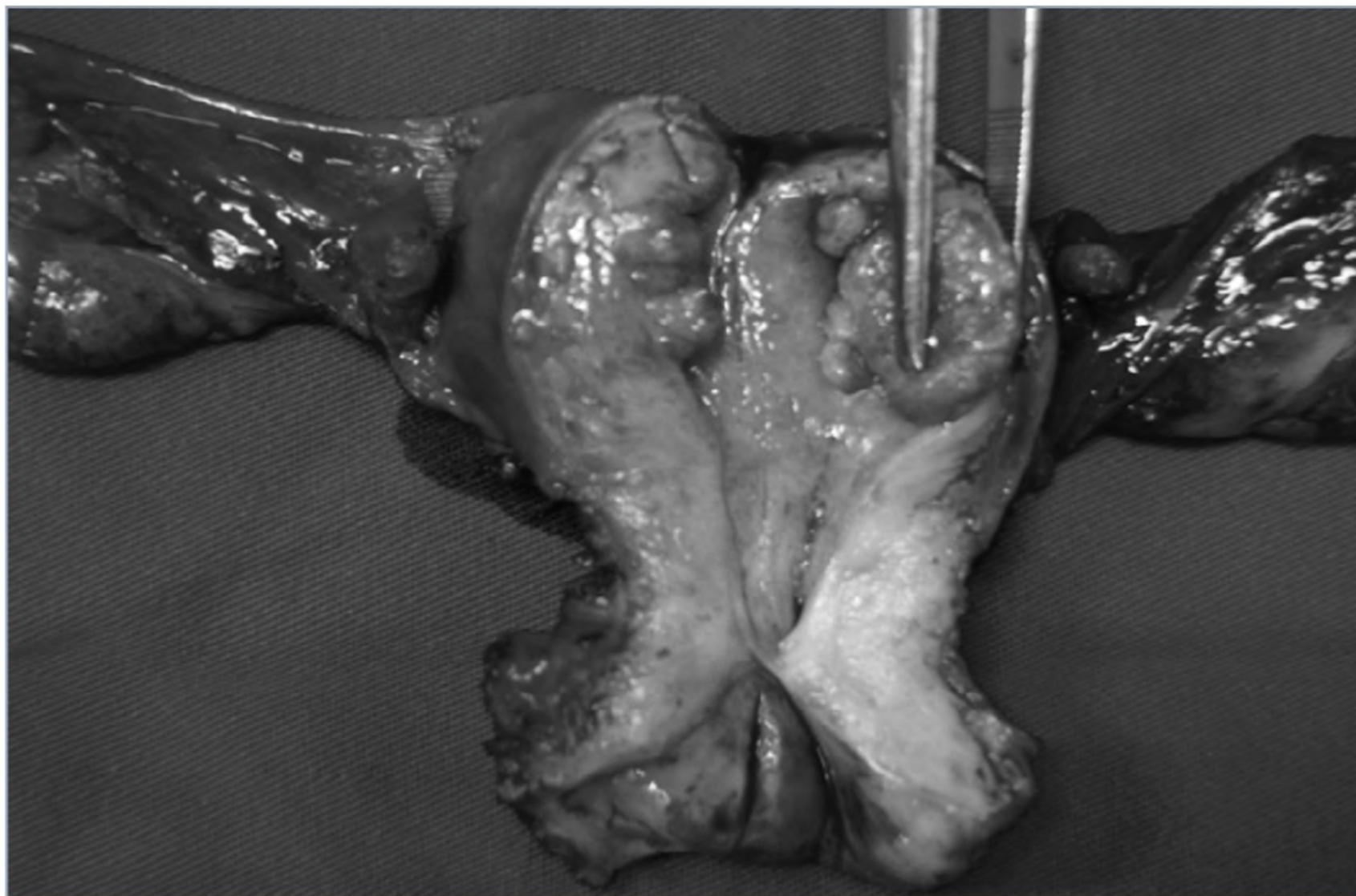
A paciente referida foi submetida à incisão longitudinal com abertura da cavidade por planos, a inventário da cavidade abdominopélvica e à histerectomia total abdominal com anexectomia bilateral, além de linfadenectomia ilíaca e para-aórtica, sendo que a peça operatória confirmou os achados da ressonância magnética (Figura 3).

No que se refere à linfadenectomia sistemática em pacientes com câncer de endométrio, esta implica aumento considerável das complicações intraoperatórias (lesões urológicas, vasculares e nervosas), do tempo cirúrgico e de permanência hospitalar, além da morbidade pós-operatória.





**Figura 2** Ressonância magnética de pelve mostrando espessamento endometrial polipoide em parede anterior.



**Figura 3** Avaliação macroscópica da peça cirúrgica. 9



Com o intuito de evitar linfadenectomias sistemáticas desnecessárias e diminuir as morbidades supracitadas e o risco operatório, sem, no entanto, fugir dos princípios oncológicos, o conceito do linfonodo sentinela (LS) pode ser utilizado.

O LS é aquele que primeiro recebe a linfa proveniente da área acometida pelo tumor e, conseqüentemente, das células neoplásicas. Seu estado pode refletir corretamente a situação de toda a cadeia linfática regional, de modo que, se o LS não está acometido por doença, a cadeia linfática remanescente também deve estar livre. Da mesma maneira, se o LS está positivo, existe uma probabilidade de os outros linfonodos da região também estarem acometidos. Na última década, vários estudos conseguiram validar esse procedimento para melanoma e câncer de mama, passando a representar um dos mais revolucionários avanços em cirurgia oncológica da atualidade.

O princípio básico por trás do LS é identificar a drenagem linfática tumoral por meio de um marcador, que pode ser um corante (azul) ou uma substância radioativa (tecnécio-99). Nos casos de tumores do endométrio, tais substâncias podem ser injetadas próximas ao tumor, por videohisteroscopia diagnóstica, antes da cirurgia. Durante a operação, é possível localizá-los por visão direta ou com o uso de um gamma-probe (medidor de radioatividade emitida), possibilitando sua exérese seletiva. A validação do LS evita até 80% das linfadenectomias no câncer de endométrio, diminuindo substancialmente a morbidade e a agressão cirúrgica.

Para a paciente deste caso, realizou-se a injeção de tecnécio por videohisteroscopia diagnóstica na véspera da cirurgia peritumoral em 4 pontos. Duas horas após o procedimento, a paciente foi submetida à linfocintilografia, com o intuito de mapear os linfonodos captantes, e constatou-se captação da substância radioativa nas cadeias ilíacas direita e esquerda (Figura 4).

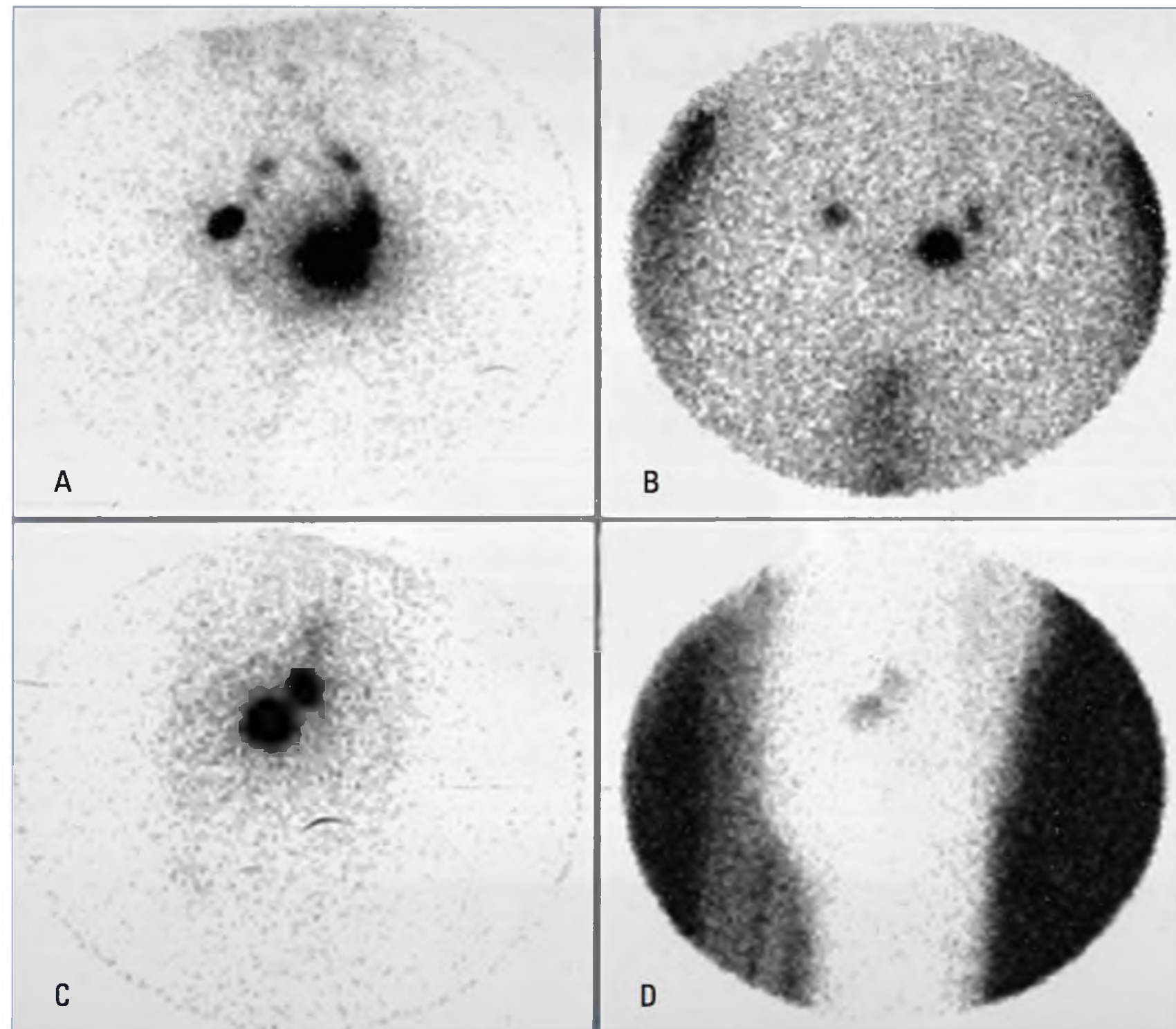
No intraoperatório, os achados da linfocintilografia foram confirmados pelo gamma--probe, que verificou tecnécio no útero e nas referidas cadeias linfonodais (Figuras 5 e 6). Não foi constatada captação na cadeia periaórtica.

## CONCLUSÃO

A paciente evoluiu com bom estado geral, sem intercorrências. O exame anatomopatológico evidenciou adenocarcinoma endometriode, estágio IB G2. Para este caso, por se tratar de paciente de baixo risco (doença confinada ao corpo do útero, invasão tumoral até metade da espessura do miométrio, ausência de invasão linfática ou vascular e tumor de grau nuclear I ou II), optou-se por não realizar radioterapia adjuvante, em concordância com as *guidelines* da Figo.

A paciente foi orientada (após a retirada dos pontos e checagem de AP) a retornar a cada 3 meses (primeiro ano de seguimento), nos quais foram realizadas avaliação colposcópica, coleta de colpocitologia oncótica e tomografia de tórax, abdome total e pelve.



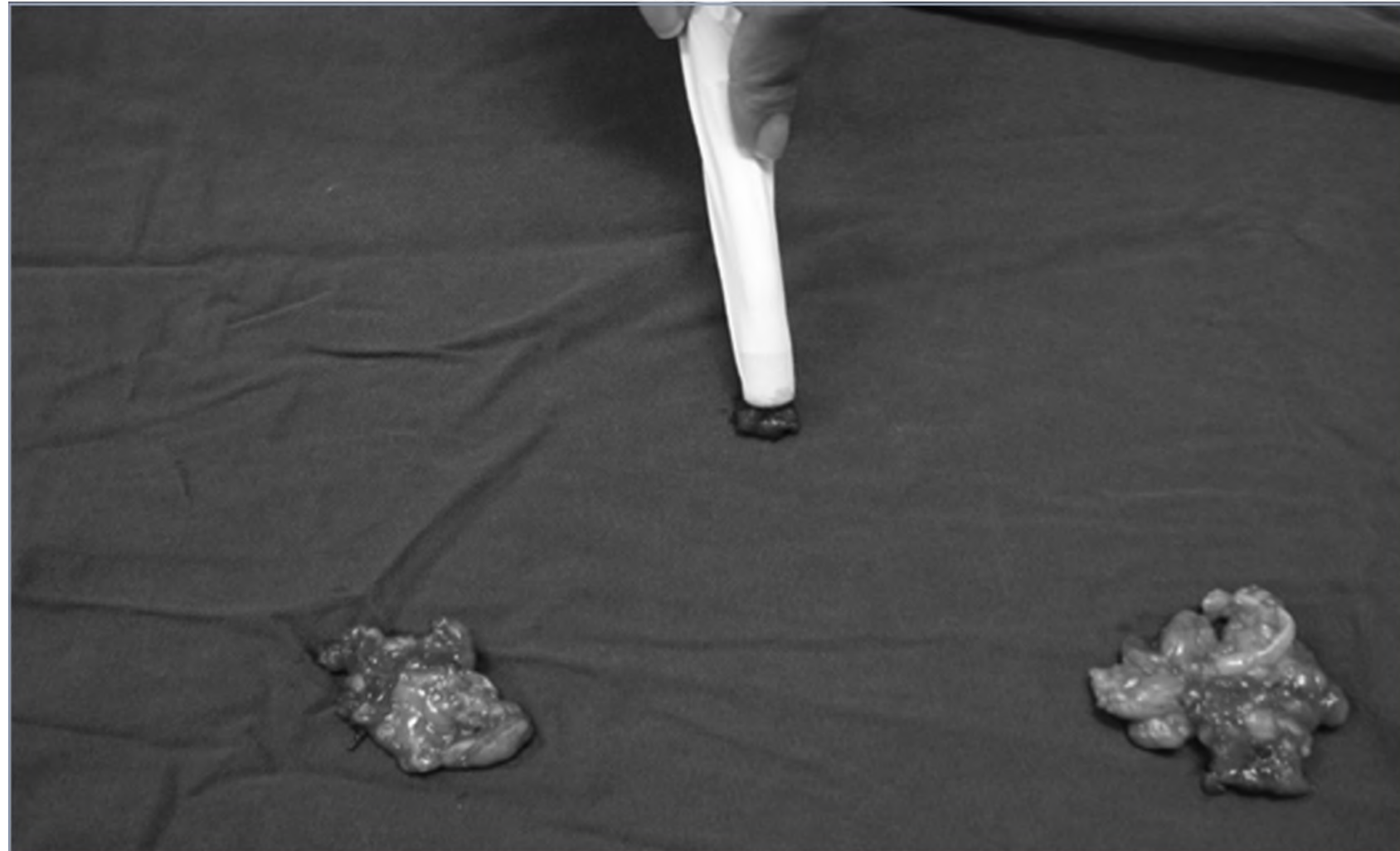


**Figura 4** Linfocintilografia. Captação da substância radioativa nas cadeias ilíacas. A: Pelve anterior. B: Pelve anterior (silhueta). C: Pelve LD. D: Pelve LD (silhueta).



**Figura 5** Presença de tecnécio no útero. ☞





**Figura 6** Presença de tecnécio nas cadeias linfonodais ilíacas. 

## COMENTÁRIOS

O câncer de endométrio é o tumor genital maligno feminino mais frequente em países desenvolvidos e o segundo câncer ginecológico mais frequente no Brasil. Tem a particularidade de apresentar sintomatologia precoce, o que propicia o diagnóstico mais rápido, e incide, geralmente, em pacientes com média etária de 62 anos.

Os tumores do corpo uterino manifestam-se, principalmente, por meio do sangramento pós-menopausa, mas também podem-se observar dor em hipogástrio, emagrecimento, tumor abdominal e fraqueza.

O estadiamento é cirúrgico (Figo, 1988), devendo o oncoginecologista cirúrgico realizar coleta de citologia peritoneal, histerectomia total abdominal com anexectomia bilateral, colpectomia fúndica, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e omentectomia, quando se tratar dos epiteliais tipo II. São fatores prognósticos uterinos de alto risco o grau de diferenciação tumoral, a invasão miometrial profunda, o tipo histológico, a extensão para cérvix e istmo e a invasão do espaço linfovascular. Para os fatores prognósticos extrauterinos, consideram-se as metástases em linfonodos pélvicos, para-aórticos, metástases anexiais, disseminação intraperitoneal e citologia peritoneal positiva.

No que tange ao tratamento, cabe ressaltar que, para os tumores estágio I de baixo risco (invasão miometrial de até 50%, grau nuclear I ou II e ausência de invasão linfovascular), a cirurgia supracitada exclusiva é suficiente, tendo em vista que a chance de recorrência é de 5%. Para os tumores estágio I (restritos ao corpo uterino) de alto risco (invasão miometrial maior do que 50%, grau nuclear III e presença de invasão linfovascular), além do tratamento cirúrgico, faz-se necessária a radioterapia complementar (tele ou braquiterapia), pois a chance de recorrência é de 10 a 25%.

Para os tumores tipo II, preconiza-se quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, associada à radioterapia do fundo vaginal, mesmo para pacientes estágio IA com doen-



ça residual no espécime cirúrgico (além dos estádios superiores a IA), por causa do comportamento biológico mais agressivo apresentado por esses tumores.

No estágio II (envolvimento do colo uterino), preconiza-se o tratamento cirúrgico seguido por radioterapia externa e/ou braquiterapia. A radioterapia é recomendada em razão do risco de recorrência, de 15 a 30%.

Tumores estágio IIIA (acometimento de serosa, anexos ou citologia positiva) a IIIC (linfonodos pélvicos ou para-aórticos positivos) demandam cirurgia e quimioterapia (cisplatina e doxorrubicina) seguidas de radioterapia (individualizar cada caso).

Para os tumores IVA (mucosa de bexiga ou de reto acometida), orienta-se radioterapia externa associada à radioterapia intravaginal (individualizar adição de quimioterapia). Para o estágio IVB (metástase a distância), dá-se preferência à hormonioterapia (acetato de megestol, seguido de tamoxifeno).

Em relação ao LS, apesar de seu conceito ser extremamente promissor, existe pouca experiência no uso para o câncer de endométrio. Nos poucos estudos prospectivos bem conduzidos sobre o tema, verifica-se que eles envolveram um pequeno número de pacientes (12 a 34) e levantaram questões importantes, como local de injeção e tipo de marcador utilizado.

A injeção intrauterina do marcador (peritumoral por histeroscopia), simulando a via de drenagem linfática natural do câncer de endométrio, parece ser uma estratégia bastante interessante. Maccauro et al. conseguiram administrar os dois tipos de marcadores ao redor do tumor por meio da histeroscopia e obtiveram taxas de identificação do LS de 100%. Por outro lado, a captação do corante azul ocorreu em apenas 33 a 38% dos casos, sendo que nenhum caso foi positivo para o azul e negativo para o Tecnécio-99, comprovando a maior sensibilidade deste último método.

Niikura et al. utilizaram a mesma metodologia, mas somente injetaram o radiocoloide como marcador e conseguiram identificar o LS em 82% dos casos, com sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%. Esses estudos também revelaram informações importantes em relação à topografia dos LS encontrados.

Os autores identificaram 78% dos LS na região para-aórtica. É fato que, no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio, frequentemente, negligencia-se a região para-aórtica, não estendendo a linfadenectomia até essa área, com o intuito de restringir a morbididade operatória. Essa situação deve ser revista diante dos novos conhecimentos.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surgical Oncol* 2008; 6:53.
2. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-62.



3. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Moris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intra abdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and para-aortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2):169-73.
4. Canavan TP, Doshi NR. Endometrial cancer. *Am Fam Physician* 1999; 59:3069-77.
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homelesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987; 60:2035-41.
6. Creasman WT, Odichio F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL et al. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO annual report. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83:79.
7. Creutzberg CL, Van Puteen WLJ, Koper PCM. Surgery and post operative radiotherapy versus surgery alone patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC study group. *Lancet* 2000; 355:1404-11.
8. Creutzberg CL, Van Putten WL, Warlan RCC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC et al. Outcome of high risk stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1234-41.
9. Holub Z, Jabor A, Kliment L, Urbanek S. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23:53-7.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
11. Karlsson B, Grandberg S, Wkland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K et al. Transvaginal ultrasonography of endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicentre study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-94.
12. Kelly MG, O'Malley DM, Hui P, McAlpine J, Yu H, Rutherford TJ et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005; 98:353-9.
13. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Muller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78:63-9.
14. Maccauro M, Lucignani G, Alberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoral injection of <sup>99m</sup>Tc-labeled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:569-74.
15. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92:669-74.
16. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1-16.
17. Pelosi E, Arena V, Bardino B, Bello M, Gargiulo J, Giusti M et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Comm* 2003; 24:971-5.

18. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2006; 24:36-44.
19. Sutton G, Bundy BN, Axelrod J, Roy T. Whole-abdominal radiotherapy in stage I and II papillary serous or clear-cell cancers of the uterus. Gynecol Oncol 2002; 84:535.
20. Trigpen JT, Brady MF, Domesley HD. Phase II trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004; 95:32-6.

## Questões

**1. Em relação ao câncer de endométrio, assinale a alternativa incorreta:**

- a. Tumor genital mais frequente nos países desenvolvidos.
- b. A média de idade de acometimento para os tumores epiteliais do tipo I é de 60 anos.
- c. Os sintomas dessa afecção costumam ser precoces e se traduzem por algia pélvica intensa.
- d. Os tumores epiteliais do tipo II acometem pacientes com mais idade.
- e. Os sintomas dessa afecção costumam ser precoces e se traduzem em sangramento pós-menopausa.

**2. O diagnóstico de câncer de endométrio (*gold standard*) é feito por meio de:**

- a. Curetagem uterina de prova.
- b. Ultrassonografia pélvica e transvaginal, por meio da medida do eco endometrial.
- c. Videohisteroscopia diagnóstica.
- d. Aspirado endometrial.
- e. Histerectomia total abdominal.

**3. O estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio é feito por meio dos procedimentos abaixo, exceto:**

- a. Histerectomia total abdominal + anexectomia bilateral.
- b. Coleta de líquido peritoneal.
- c. Linfadenectomia pélvica e para-aórtica.
- d. Biópsias de peritônio.
- e. Omentectomia.





Tatiana Yamashiro

Nilo Bozzini

José Maria Soares Júnior

## IDENTIFICAÇÃO

M.R.S., 43 anos de idade, branca, solteira, bióloga, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Sangramento genital anormal há 3 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Refere ciclos hipermenorrágicos esporádicos, aumento do volume abdominal e pressão em região pélvica há 3 meses.

A paciente foi submetida a exames de rotina ginecológica em outro serviço, nos quais foram observados, em exame ultrassonográfico pélvico transvaginal, aumento das dimensões uterinas e nódulo que sugeriam mioma uterino.

**Antecedentes pessoais** Alguns episódios de faringite/amigdalite.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade, ciclos menstruais de 10 a 12 dias, com fluxo aumentado e intervalos irregulares (10 a 18 dias).

**Antecedentes sexuais** Vida sexual ativa e uso de anticoncepcionais orais.

**Antecedentes obstétricos** Nulípara.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica e afebril.
- Ausência de lesões na pele.
- Exame cardiorrespiratório sem alterações.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação, RHA presentes e normais, DB negativa.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações na inspeção estática e dinâmica, normopalpável e expressão mamária negativa bilateral, linfonodos axilares e supra e infraclaviculares não palpáveis.
- OGE: Clitóris e formações labiais normais para sexo e idade, períneo íntegro. Não houve procidência de paredes vaginais ou perda urinária aos esforços solicitados.
- OGI: Paredes vaginais sem alterações, colo epitelizado e orifício externo puntiforme.
- Toque: Vagina pervingia para dois dedos, paredes vaginais sem alterações, fórnice vaginal posterior livre, colo do útero de tamanho e consistência normais, indolor à mobilização, e corpo uterino aumentado de tamanho (4 vezes o normal). Anexos não palpáveis.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA INICIAL

- Leiomioma uterino.

## TRATAMENTO

Em razão da hipótese de leiomioma uterino, a paciente foi submetida à miomectomia abdominal com ressecção de nódulo de consistência amolecida e coloração amarelada, mas esse padrão não é o usual do leiomioma uterino. Posteriormente, o diagnóstico histopatológico evidenciou sarcoma do estroma endometrial com marcadores imuno-histoquímicos de caldesmon negativo e de CD10 positivo.

Em seguida, após o resultado histopatológico, a paciente foi submetida à histerectomia total, à anexectomia bilateral e à ressecção de áreas suspeitas macroscopicamente de implante neoplásico, com retirada de sarcoma do estroma endometrial residual, com extensão de aproximadamente 10 cm, margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico, incluindo partes moles e paramétrios, e segmento cervical. Os linfonodos ilíacos direitos e esquerdos estavam livres de neoplasia, bem como a margem da bexiga, e o tecido estava epiploico dentro dos limites de normalidade.

O diagnóstico final foi de sarcoma do estroma endometrial e leiomioma uterino.

## DISCUSSÃO

A prevalência de sarcoma em mulheres que aguardam histerectomia por causa de diagnóstico pré-operatório de leiomioma uterino é de 0,2 a 0,5%. A diferenciação clínica entre leiomioma (tumor uterino benigno) e o sarcoma uterino é um desafio.

A sintomatologia clínica não é útil na distinção entre leiomioma e sarcoma uterino, pois, tipicamente, hipermenorragia, desconforto ou pressão pélvica e massa pélvica estão presentes em ambos. No entanto, o crescimento de um presumido leiomioma ou o aparecimento de um tumor na pós-menopausa requer investigação diagnóstica.

Não há exames de imagem que possam diferenciá-los com confiança. Leiomiomas e sarcomas uterinos podem ter características semelhantes radiologicamente, visto que ambos são massas uterinas focais e podem apresentar necrose central. A ressonância nuclear magnética pode ser útil nas mulheres com alguma suspeita de sarcoma, mas não define o diagnóstico. A ausência de calcificações é um achado consistente de leiomiossarcoma.

O exame de imagem indicado para investigação de tumor uterino é a ultrassonografia pélvica.

A raridade dos sarcomas uterinos dificulta a realização de estudos epidemiológicos para identificação dos fatores de risco, do seu manejo e a definição do melhor tratamento. Além disso, não há indicação de investigação por meio de exames de imagem ou mesmo histopatológica de todos os casos que sugiram leiomioma, para afastar a possibilidade de sarcoma uterino.

Frequentemente, o sarcoma uterino é achado pós-operatório (histerectomia/miometomia) realizado por outros motivos sem a suspeita prévia dessa neoplasia. O diagnóstico é histológico.

Os outros tipos de tratamento em mulheres com presumido leiomioma uterino sintomático, como ablação endometrial, uso de análogos GnRH, progestagênios e embolização das artérias uterinas, por não biopsiarem o tecido uterino para análise anatomicopatológica, podem deixar de diagnosticar o sarcoma uterino.

## COMENTÁRIOS

O sarcoma uterino origina-se do miométrio ou do tecido conectivo endometrial. Apresenta comportamento mais agressivo e associa-se a pior prognóstico se comparado ao adenocarcinoma uterino. Trata-se de tumor raro, com incidência de 0,36:100.000 mulheres nos Estados Unidos e taxa de 7,6 a 9,1% dos cânceres uterinos.

Ele tem alta taxa de recidiva local, metástases a distância e prognóstico desfavorável, com sobrevida total menor que 50% em 2 anos, mesmo quando diagnosticado em estádios iniciais.

Os três tipos histológicos mais comuns de sarcoma uterino são sarcoma do estroma endometrial, leiomiossarcoma e tumor mülleriano misto maligno dos tipos homólogo e heterólogo. Os tumores do estroma endometrial ocorrem principalmente em mulheres na perimenopausa, entre 45 e 50 anos de idade, e cerca de 1/3 acomete mulheres na pós-menopausa.

Em virtude da baixa incidência e, conseqüentemente, do pequeno número de casos, os fatores de risco não são bem identificados, embora alguns estudos tenham observado que não há relação com paridade, doenças associadas ou tratamento radioterápico pré-



vio. Seu sintoma mais frequente é a hemorragia uterina. A dor e a pressão abdominal causadas por uma massa pélvica expansiva são menos comuns. Ao exame, pode ser constatado endurecimento parametrial ou a paciente pode apresentar-se assintomática.

A incidência de leiomiossarcomas é maior em mulheres negras, enquanto os sarcomas do estroma endometrial ocorrem mais em mulheres brancas. Alguns estudos relatam aumento do risco de desenvolvimento de sarcoma uterino com o uso prolongado de tamoxifeno (mais de 5 anos). Estudos randomizados do uso de tamoxifeno em pacientes com câncer de mama relatam que essas mulheres apresentavam risco de 17:100.000 mulheres por ano de sarcoma uterino.

Habitualmente, o diagnóstico pré-operatório é de leiomioma uterino. No momento da cirurgia, o diagnóstico pode ser sugerido por um útero aumentado preenchido por tumores necróticos e hemorrágicos de consistência mole, branco acinzentado a amarelos, com superfícies salientes, associados a extensões elásticas vermiformes para as veias pélvicas.

Os tumores do estroma endometrial são divididos conforme a atividade mitótica, a invasão vascular e as diferenças observadas no prognóstico. O nódulo do estroma endometrial é uma lesão solitária, não infiltrativa, limitada ao útero, sem invasão linfática ou vascular, e, geralmente, tem menos de cinco figuras de mitose por campo microscópico de grande aumento (5FM/10CGA) e melhor prognóstico. Já o sarcoma endometrial indiferenciado é uma neoplasia altamente maligna, que, histologicamente, apresenta mais de 10FM/10CGA. Frequentemente, não é possível fazer sua diferenciação com o estroma, além de ter evolução clínica mais agressiva e prognóstico sombrio. A sobrevida aproximada em 5 anos, sem doença, é de 25%.

O sarcoma do estroma endometrial é distinto do indiferenciado por apresentar menos de 10FM/10CGA. Costuma comportar-se de forma histologicamente agressiva, mas não possui o alto índice proliferativo associado ao sarcoma endometrial indiferenciado. A análise por citometria de fluxo ajuda a diferenciar os dois tipos e a prever a resposta terapêutica.

A disseminação extrauterina do sarcoma do estroma endometrial, geralmente restringe-se à pelve. As metástases abdominais altas, pulmonar e linfática são incomuns. Há recorrência em quase metade dos casos em um período médio de 5 anos após o tratamento inicial. A sobrevida prolongada e a cura não são raras, mesmo após o desenvolvimento de doença recorrente ou metastática.

O tratamento inicial de pacientes com sarcoma do estroma endometrial consiste na excisão cirúrgica de todo o tumor visível macroscopicamente. Devem-se realizar histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral. Os anexos sempre devem ser removidos por causa da propensão de extensão do tumor para os paramétrios, ligamentos largos, bem como do possível efeito estimulante do estrogênio produzido pelos ovários sobre as células tumorais.

Por se tratar de uma doença mais rara e, portanto, com poucos estudos, não há consenso sobre a melhora da sobrevida no uso da radioterapia no tratamento dos sarcomas



de estroma endometrial, apesar de ser recomendada na doença pélvica com excisão inadequada ou recorrência local. Também há indicações de que o sarcoma do estroma endometrial seja hormônio-dependente ou hormônio-responsivo, e foram descritas respostas objetivas ao tratamento com progestagênio em 48% das pacientes em estudo.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Amat F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10:1188.
2. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93:204.
3. Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, Judson PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:295.
4. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89:460.
5. Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas: classification, diagnosis and prognosis. *Human Pathol* 1970; 1:331-49.
6. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell Jr DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:968.
7. Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 57:1366-73.
8. Malouf GG, Duclois J, Rey A, Duvillard P, Lazar V, Haie-Meder C et al. Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *ANN Oncol* 2010; 21:2102.
9. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
10. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines. Disponível em: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acessado em: 29/3/2011.
11. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus: a clinical and pathologic study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1996; 19:755-66.
12. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:414.
13. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, Webster K, Blumenson L, Suh O. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64:173-8.
14. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:180.
15. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril* 1998; 70:580.



16. Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M et al. Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:193.
17. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology, and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006; 119:2922.
18. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:218.e1.
19. Wickerman DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2758.
20. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832.
21. Yildirim Y, Inal MM, Sanci M, Yildirim YK, Mit T, Polat M et al. Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:1239.

## Questões

### 1. Qual é o melhor exame para diferenciar o leiomioma do sarcoma uterino?

- a. Exame histopatológico.
- b. Exame ultrassonográfico.
- c. Exame por ressonância magnética da pelve.
- d. Exame por tomografia da pelve.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Quais são os sinais e/ou sintomas do sarcoma uterino?

- a. Hipermenorragia associada a aumento volumétrico uterino de evolução rápida.
- b. Metrorragia esporádica.
- c. Espaniomenorragia desde a menarca.
- d. Dismenorreia após 2 anos da primeira menstruação.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Qual das doenças abaixo pode ser diagnóstico diferencial do sarcoma uterino?

- a. Endometriose pélvica.
- b. Leiomioma uterino.
- c. Pólipo endocervical.
- d. Neoplasia intraepitelial cervical.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Jesus Paula Carvalho

### IDENTIFICAÇÃO

S.M.S., 62 anos de idade, afrodescendente, casada, secretária, natural de Minas Gerais, procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Lesão ulcerada na vulva há 18 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Refere que, no início, notou uma pequena lesão elevada na entrada da vagina, pouco dolorosa e, por vezes, com prurido nas bordas. Usou diferentes cremes vaginais, sem melhora importante. Como estava fazendo tratamento para depressão, deduziu que deveria ser algum processo infeccioso decorrente do rebaixamento da sua resistência. Por medo de que pudesse ser “doença ruim” e também por vergonha de se submeter a um exame íntimo, omitiu dos médicos esses sintomas, continuando com automedicação. A lesão evoluiu nos últimos 12 meses e passou a sangrar com frequência, manchando as vestes. Decidiu, então, consultar um médico, que fez uma biópsia na lesão e informou-a de que seu tratamento era muito complexo e só poderia ser feito em um centro especializado.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Bronquite crônica decorrente de tabagismo há mais de 40 anos.



**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial, diabetes melito, uso de hipoglicemiantes orais e antidepressivos e tabagista de cerca de 30 cigarros por dia. Colecistectomia há 20 anos.

**Antecedentes familiares** Mãe faleceu de câncer nos intestinos e irmã teve câncer de mama.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos e menopausa aos 50 anos de idade. Nega sangramento após a menopausa, exceto os referidos na queixa atual.

**Antecedentes sexuais** Teve relacionamentos sexuais esporádicos até 15 anos atrás. Fazia uso eventual de preservativos como método contraceptivo.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, ansiosa, levemente dispneica.
- Peso: 86 kg.
- Altura: 1,62 m.
- PA: 150 × 90 mmHg.
- Abdome: Com cicatriz em hipocôndrio direito.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pendentes, sem retrações ou abaulamentos, aspecto normal à palpação, expressão negativa, sem linfadenomegalia palpável.
- Abdome: Globoso, flácido, ruídos hidroaéreos (RHA) presentes, sem massas palpáveis.
- Palpação de cadeia ganglionar inguinal bilateral: Palpam-se linfonodos bilateralmente, sendo mais acentuados à esquerda, com linfonodos móveis de cerca de 2 cm.
- OGE: Pilificação adequada para a idade, presença de lesão ulcerada de aproximadamente 8 cm no grande lábio esquerdo, com áreas sangrantes e muito dolorosa ao toque no exame clínico (Figura 1).
- OGI: Paredes vaginais de textura lisa. Ao toque unidigital, nota-se que a lesão ulcerada acomete o grande lábio esquerdo, adentra até a prega himenal, estende-se até a borda anal e superiormente e respeita 1 cm do meato uretral.
- Exame especular: Colo uterino de volume normal, orifício externo circular, sem lesões.
- Toque: Paredes vaginais lisas, útero de difícil individualização ao exame, devido à dor e à obesidade. Não se tocam massas tumorais.



**Figura 1** Lesão ulcerada em grande lábio esquerdo. 

### EXAMES COMPLEMENTARES

- Exame anatomopatológico de biópsia das bordas e do interior da lesão ulcerada vulvar: Carcinoma de células escamosas, grau 2 histológico.
- Tomografia computadorizada de abdome/pelve:
  - útero de 42 cm<sup>3</sup>;
  - ovários não visualizados;
  - linfonodos pélvicos de até 15 mm;
  - presença de linfonodos inguinofemorais bilaterais, sendo o maior localizado à esquerda, com tamanho de 2 cm;
  - cadeia para-aórtica sem linfonodomegalia;
  - demais estruturas dentro da normalidade.
- Colpocitologia oncótica: Alterações inflamatórias, sem sinais de malignidade.
- Mamografia: Mama lipossubstituída, sem lesões aparentes BI-RADS® II.

### HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

#### Diagnóstico sintromico

- Lesão ulcerada na vulva.
- Necrose.
- Sangramento.

#### Diagnóstico etiológico

- Carcinoma escamoso de vulva.



## TRATAMENTO

No caso em questão, tratava-se de um carcinoma de células escamosas, com extensão superior a 8 cm, que comprometia a margem anal e respeitava a margem uretral. Os linfonodos inguinofemorais estavam aumentados de volume à esquerda, provavelmente comprometidos pela doença, porém, móveis. A lesão não respeitava o limite de 1 cm da linha média, de modo que ambas as cadeias linfáticas apresentavam risco considerável de comprometimento neoplásico. A borda anal estava comprometida, tornando impossível a ressecção com margem cirúrgica livre de neoplasia e sem comprometer a função esfincteriana.

A paciente, que apresentava distúrbios psiquiátricos, fazia uso de medicação antidepressiva e recusou terminantemente qualquer procedimento que pudesse resultar em colostomia.

As cadeias linfonodais pélvicas não apresentavam evidências tomográficas de comprometimento neoplásico.

Muito provavelmente, somente a cirurgia não seria suficiente para o controle da doença por causa da extensão da mesma e do provável comprometimento dos linfonodos inguinofemorais esquerdos. Haveria a necessidade de tratamento adjuvante quimioterápico e/ou radioterápico.

Após discutir todos os aspectos do tratamento com a paciente, a opção foi por tratamento quimio e radioterápico concomitante e, em um segundo tempo, tratamento cirúrgico localmente radical na vulva, tentando preservar o esfíncter retal e a linfadenectomia inguinofemural bilateral por meio de tríplice incisão. Dessa forma, o tratamento neoadjuvante foi: esquema semanal de cisplatina ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) por 6 semanas + radioterapia externa 200 cGy/dia, total aproximado de 5.000 cGy na vulva e na pelve.

Em 3 semanas após o término da quimioirradiação, a paciente apresentava redução considerável da lesão (Figura 2) e foi programada a cirurgia com vulvectomy localmente radical até planos profundos à esquerda, preservando o esfíncter anal e a linfadenectomia inguinofemural bilateral seguida de reconstrução do leito cirúrgico com rotação de retalho miocutâneo.

As margens do espécime cirúrgico foram analisadas por exame anatomopatológico intraoperatório, a fim de garantir margens livres de neoplasia. Houve necrose das bordas do retalho miocutâneo e necessidade de várias reintervenções.

Ao exame anatomopatológico da peça cirúrgica, encontraram-se produto de vulvectomy localmente radical, carcinoma de células escamosas invasivo medindo 3 cm no maior diâmetro, margens cirúrgicas livres de neoplasia e linfonodos inguinofemorais esquerdos (8 estruturas) e direitos (5 estruturas) livres de neoplasia.

## EVOLUÇÃO

O tempo decorrido entre o desbridamento das bordas do retalho, os cuidados com a ferida cirúrgica e a completa resolução foi de 5 meses. As funções urinária e fecal foram mantidas e a paciente é perfeitamente continente.





**Figura 2** Três semanas após o término da quimioirradiação. ☞

O aspecto estético foi considerado satisfatório pela paciente (Figura 3). O introito vaginal encontra-se permeável e permite atividade sexual, que não ocorre porque a paciente já não tem atividades sexuais há muitos anos.

A única queixa da paciente consiste na sensação de “água escorrendo pela nádega” quando, no ato de urinar, molha a região que foi coberta pelo retalho miocutâneo proveniente do sulco glúteo.



**Figura 3** Aspecto da vulva após 3 anos. ☞



## COMENTÁRIOS

O carcinoma invasivo de vulva é pouco frequente e, apesar de estar em área visível do tegumento, seu diagnóstico tardio não é incomum, mesmo em mulheres com bom nível de informação e recursos. Como ocorre em mulheres em faixa etária mais elevada, existe um constrangimento natural em procurar assistência médica adequada e uma tendência à automedicação.

Por outro lado, o câncer de vulva tem o potencial de dar metástases em linfonodos inguinfemurais tão logo atinja 1 mm de invasão, tornando-se necessária a retirada desses linfonodos que, por sua vez, acarretam grande morbidade, como linfoceles, linfedema de membros inferiores e deiscência da ferida operatória.

Por muitos anos, o tratamento padrão do câncer de vulva baseou-se na vulvectomy radical e na linfadenectomia inguinfemural com resultados oncológicos bons, mas com morbidade inaceitável. A partir dos anos 1980, diferentes autores propuseram a substituição da vulvectomy radical em monobloco, por procedimentos menos mórbidos que garantissem a retirada do tumor com margens cirúrgicas livres e a retirada dos gânglios por incisões menores e separadas.

O grande avanço, entretanto, veio no final dos anos 1990, com a introdução de quimio e radioterapia concomitantes (quimiorradiação), seguidas de cirurgias mais conservadoras. A quimiorradiação já havia se mostrado eficaz no câncer do colo do útero e sua utilização no câncer de vulva permitiu reduzir sobremaneira a morbidade cirúrgica e melhorar os resultados oncológicos. A adição de quimioterápicos tem a finalidade de sensibilizar o tumor para uma maior resposta ao tratamento radioterápico. Os esquemas mais utilizados incluem a platina com radiosensibilizante, mas o utilizado neste caso foi cisplatina ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) por 6 semanas + radioterapia externa  $200 \text{ cGy/dia}$ , totalizando, aproximadamente,  $5.000 \text{ cGy}$  na vulva e na pelve.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Blecharz P, Karolewski K, Bieda T, Klimek M, Pudelek J, Kojs E et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva – our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(3):260-3.
2. Landrum LM, Skaggs V, Gould N, Walker JL, McMeekin DS. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2008; 108(3):584-90.
3. Weikel W, Schmidt M, Steiner E, Knapstein PG, Koelbl H. Reconstructive plastic surgery in the treatment of vulvar carcinomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136(1):102-9.

## Questões

**1. Por que uma mulher de bom nível econômico e instruída pode ter o carcinoma de vulva avançado?**

- a. Porque preferiu negar a doença.
- b. Porque acreditou ser uma doença banal, passível de automedicação.
- c. O diagnóstico tardio de câncer de vulva é comum mesmo quando se vai ao médico.
- d. O câncer de vulva apresenta sintomas precoces.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. O tratamento do carcinoma invasivo avançado de vulva é:**

- a. Cirurgia.
- b. Radioterapia.
- c. Quimioterapia.
- d. Hormonoterapia.
- e. Combinado: quimioterapia, radioterapia e cirurgia.

**3. Qual é a frequência do carcinoma invasivo de vulva?**

- a. Pouco frequente.
- b. Muito incidente (mensal).
- c. Frequência superior a 10% da população feminina.
- d. Muito prevalente (anual).
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Arnaldo Urbano Ruiz  
Fernando Cotait Maluf  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

C.O.S., paciente com 54 anos de idade, casada.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente na pós-menopausa há 7 anos, com queixa de dor abdominal vaga em região de mesogástrio há 3 meses. Apresentou perda de apetite e emagrecimento de 4 kg no mesmo período.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega alteração do hábito intestinal ou epigastria.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica controlada (em tratamento).

**Antecedentes familiares** NDN.

### EXAME FÍSICO

#### Geral

- Estado geral regular, mucosas descoradas em +/-4 e hidratadas, anictéricas, acianóticas.
- Tórax: NDN.
- Região abdominal: Distensão graduada em +++/4+, presença de ascite e massa palpável em hipogástrio, endurecida e fixa de aproximadamente 8 cm.
- OGE: NDN.



- OGI: NDN (especular).
- Toque vaginal: Colo uterino apagado sem tumorações, útero retrovertido fixo e presença de massa endurecida em topografia de anexos bilateralmente.
- Toque retal: Esfíncter normotônico sem tumorações, abaulamento em parede retal anterior aderida ao reto sem infiltrar sua luz.

### Hipótese diagnóstica

- Massa pélvica a esclarecer.

### EXAMES COMPLEMENTARES

- Citologia cervicovaginal oncológica.
- Marcadores tumorais (CA-125 e CA-19-9).
- Ultrassonografia pélvica transvaginal.

### Resultados obtidos

- CA-125: 1.700 UI/mL (elevado).
- CA-19-9: 78 UI/mL (elevado).
- Citologia cervicovaginal oncológica: Classe II.
- Ultrassonografia pélvica transvaginal: Massa sólida cística em topografia de ovários bilaterais, com vegetações grosseiras e presença de ascite (sugestivo de neoplasia).

Massa ovariana bilateral com sinais ultrassonográficos de malignidade acompanhada de CA-125 extremamente elevado, sugerindo tumor maligno de ovário, que pode ser primário ou metastático (estômago ou cólon). Foi necessário, portanto, solicitar colonoscopia e endoscopia digestiva alta, as quais foram negativas (normais), reforçando a hipótese de tumor primário de ovário.

Em seguida, a paciente necessitou de confirmação histopatológica por biópsia com agulha grossa guiada por tomografia computadorizada pélvica da massa ovariana. O resultado foi carcinoma seroso papilífero de ovário grau II.

### ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de ovário é cirúrgico. Assim, após os exames pré-operatórios e a tomografia de tórax, abdome e pelve (para avaliar a extensão da doença e, eventualmente, indicar a quimioterapia neoadjuvante (antes do ato operatório), deve-se proceder à cirurgia. Nesse caso, a tomografia computadorizada de tórax foi normal (mostrando que a região estava livre da doença) e a de abdome e de pelve mostraram sinais sugestivos de disseminação na cavidade abdominal (carcinomatose peritoneal), estando a doença em estágio avançado.

Neste caso, os princípios do tratamento cirúrgico foram:

- Laparotomia mediana xifopubiana, para inventário rigoroso da cavidade abdominal.
- Cirurgia citoredutora ótima (ou seja, ressecar toda doença visível, deixando eventualmente focos residuais menores que 1 cm. Quando não se consegue deixar a doença residual menor que 1 cm em cada foco, chama-se a cirurgia de subótima).
- Retossigmoidectomia, esplenectomia e apendicectomia para alcançar os objetivos citados anteriormente.
- Cirurgia-padrão: Ressecção de útero, ovários, tubas uterinas, omento maior, linfonodectomia pélvica bilateral e retroperitoneal abaixo das veias renais.

A paciente foi submetida à laparotomia com incisão xifopúbica e inventário da cavidade. Os achados intraoperatórios demonstraram presença de ascite volumosa, carcinomatose peritoneal (disseminação do tumor na cavidade) em região subdiafragmática direita, omento maior, alças de delgado e pelve (Figuras 1 a 3).

A seguir, foi realizada ressecção de omento maior, de toda a doença subdiafragmática (Figura 4), de toda a doença pélvica (Figura 5) e de múltiplos, além de implantes peritoneais, histerectomia com anexectomia bilateral, apendicectomia e linfonodectomia pélvica bilateral e retroperitoneal abaixo das veias renais (Figura 6) e colocação de cateter totalmente implantável para quimioterapia intraperitoneal adjuvante no pós-operatório (Figura 7).

A paciente teve evolução satisfatória, recebendo alta no 7º dia pós-operatório.

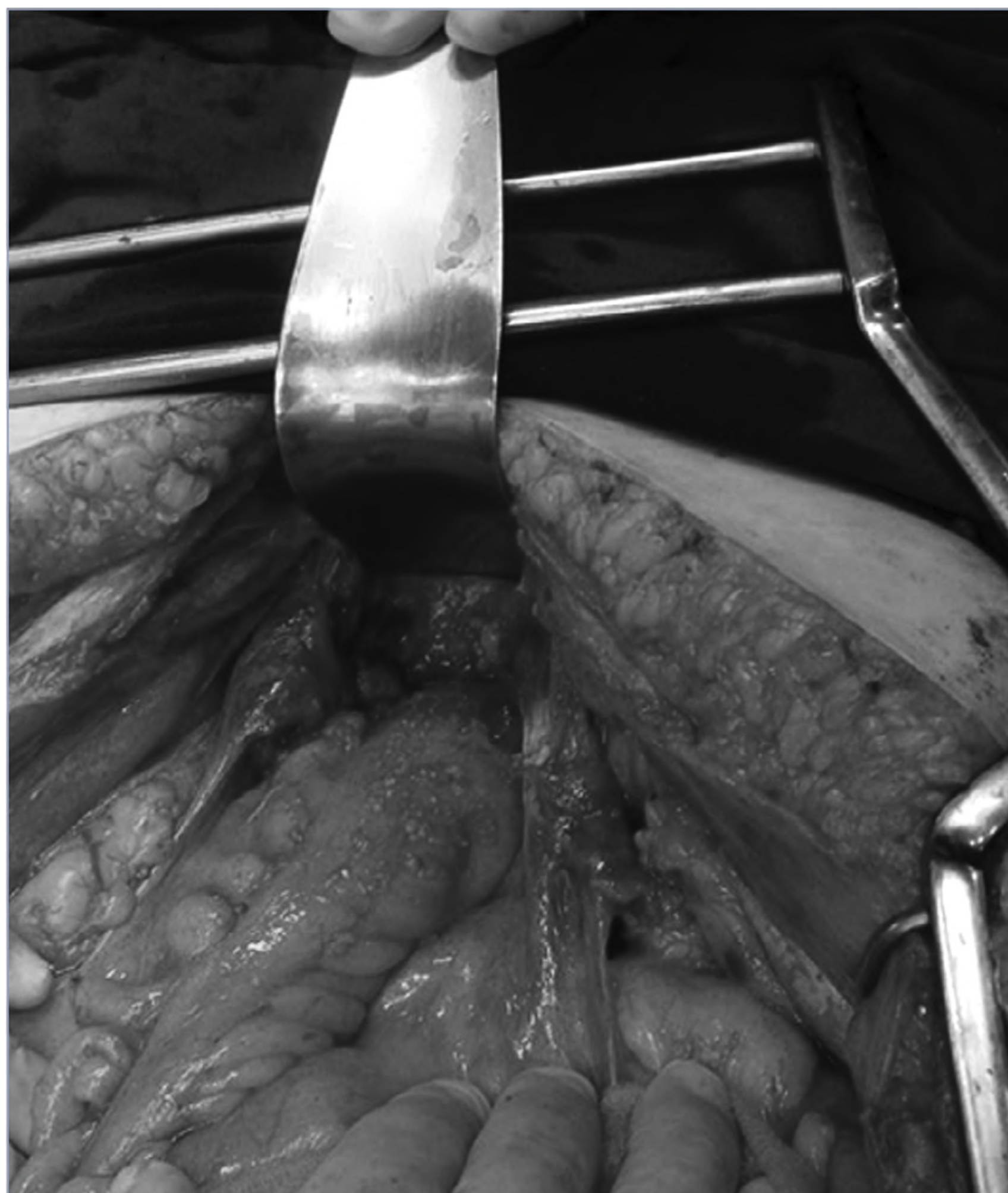


**Figura 1** Detalhe da incisão abdominal. 





**Figura 2** Doença subfrênica. ㊞

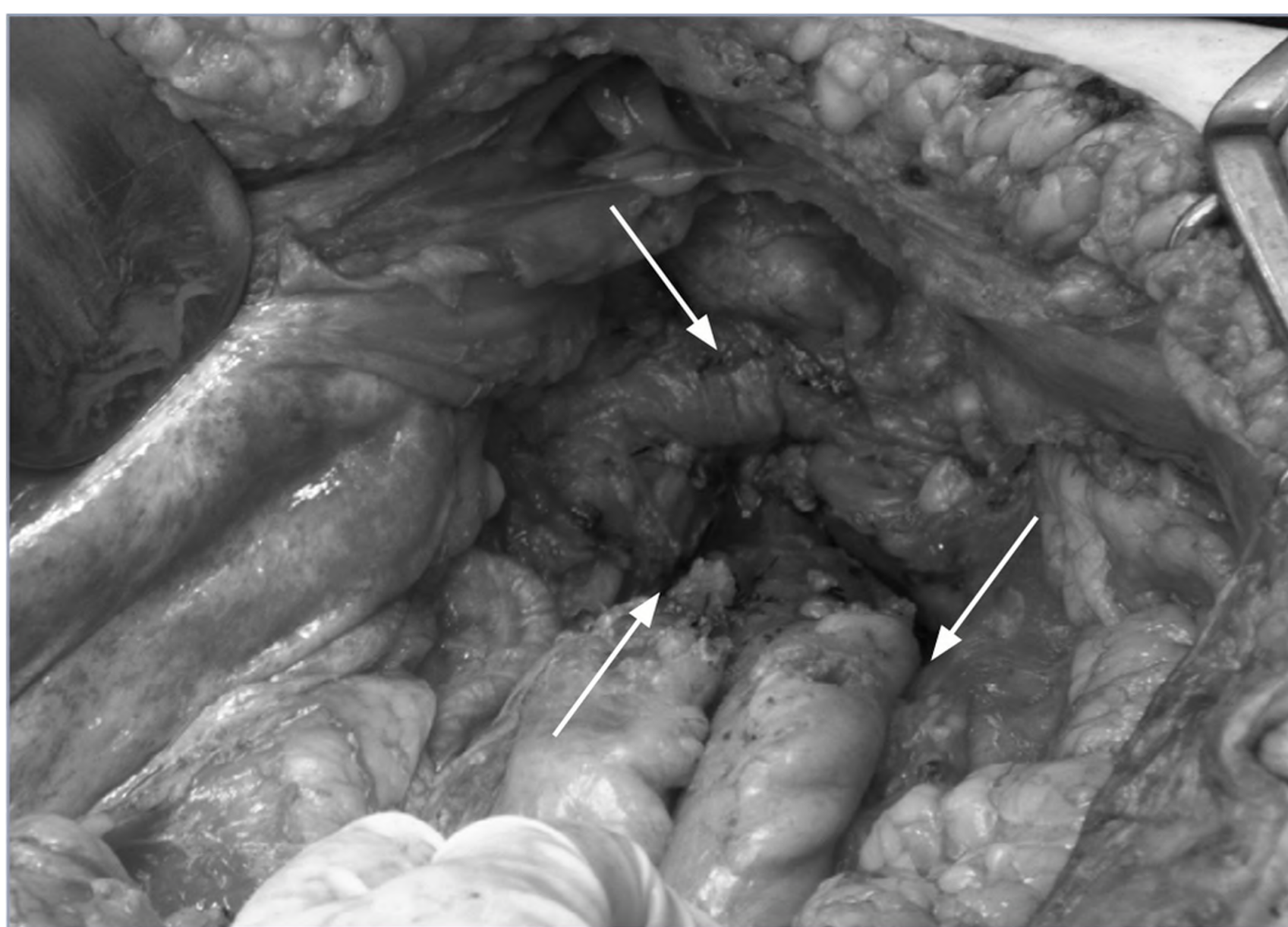


**Figura 3** Doença na pelve. ㊞





**Figura 4** Doença subdiafragmática. ♂



**Figura 5** Neoplasia ovariana na pelve. ♂

Setas = áreas com focos da neoplasia ovariana.





**Figura 6** Linfadenectomia pélvica no tratamento do câncer ovariano. 6



**Figura 7** Posicionamento do cateter para quimioterapia intraperitoneal. 6

## COMENTÁRIOS

A citorredução ótima, seguida de quimioterapia adjuvante endovenosa baseada em platina, é o tratamento ideal para carcinomatose peritoneal de origem ovariana, com taxas de sobrevida maiores nas pacientes adequadamente operadas em relação àquelas em que a citorredução foi subótima, com doença residual maior que 1 cm.

Com base no trabalho de Armstrong et al., tem-se colocado o cateter para a quimioterapia intraperitoneal adjuvante nos pacientes operados de forma adequada. A quimioterapia intraperitoneal adjuvante é acompanhada da quimioterapia parenteral e tem demonstrado ganho de sobrevida em relação ao mesmo grupo que realiza apenas quimioterapia endovenosa.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(1):34-43.
2. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(1):4-9.
3. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Pisano C, Bruni GS, Facchini G. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett* 2011 [in press].



## Questões

**1. Paciente com massa abdominal e CA-125 extremamente elevados sugerem:**

- a. Tumor benigno de ovário.
- b. Endometriose ovariana.
- c. Leiomioma submucoso.
- d. Tumor maligno de ovário.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. São exames que avaliam a extensão de câncer ovariano:**

- a. Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve.
- b. Ultrassonografia pélvica e de rins.
- c. Eletrocardiograma e radiografia de tórax.
- d. Tomografia computadorizada de crânio e tórax.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Qual é o tratamento para carcinomatose peritoneal devido a tumor de ovário?**

- a. Expectante.
- b. Apenas quimioterapia.
- c. Apenas citorredução.
- d. Citorredução com quimioterapia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

José Carlos Sadalla  
Giovanni Miglino Suárez  
Jesus Paula Carvalho

## IDENTIFICAÇÃO

M.S.S., 70 anos de idade, afrodescendente, casada, doméstica, natural da Bahia.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Aumento do volume abdominal há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Aumento progressivo do volume abdominal há 6 meses, com aparecimento de massa abdominal. Relata emagrecimento de 13 kg nesse período.

Desde o início do quadro, apresenta obstipação, com diminuição do número de evacuações. Nega sangramento gastrointestinal e disfagia e queixa-se de dor retroesternal em queimação. Nega alterações urinárias.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensa em uso de hidroclortiazida. Submetida à colecistectomia há 11 anos. Nega tabagismo.

**Antecedentes familiares** Irmã com diabetes tipo II. Nega casos de câncer na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade e menopausa aos 46 anos. No menacme, tinha ciclos regulares, com duração de 3 dias e intervalo de 30 dias (fluxo normal).



**Antecedentes obstétricos** Doze gestações, onze partos normais e um aborto. Primeiro parto com 14 anos e último parto com 45 anos de idade. Amamentou todos os filhos (6 meses em média).

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- PA: 140 × 80 mmHg.
- Altura: 1,57 m.
- Peso: 65,3 kg.
- IMC: 20,8 kg/m<sup>2</sup>.
- Cardiorrespiratório: Sem alterações.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos, parênquima normal, expressão negativa, axila e fossas supra e infraclavicular sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Globoso, flácido, ruídos hidroaéreos presentes, massa abdominopélvica de contornos irregulares, endurecida, com aproximadamente 30 cm de diâmetro, pouco móvel, sem sinais de ascite.
- OGE: Pilificação e trofismo adequados para a idade, afastamento dos músculos elevadores do ânus e procidência da parede vaginal anterior até a rima vulvar.
- Especular: Vagina e colo atróficos, sem lesões aparentes.
- Toque: Colo anteriorizado, útero e anexos de difícil avaliação pela presença da massa referida ao exame abdominal.
- Toque retal: Livre. Nota-se abaulamento da parede anterior pela massa abdominal, sem invasão retal.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

- Ultrassonografia transvaginal: Massa cística, anecoica, com várias septações no seu interior, ao nível da região hipogástrica, ocupando 2/3 da cavidade abdominal, de provável origem ovariana. Ausência de líquido livre.
- Tomografia computadorizada de abdome/pelve: Volumosa formação expansiva com aspecto predominantemente cístico, com septações, algumas com aspecto irregular que podem corresponder à lesão de etiologia ovariana (Figuras 1 a 5).
- Marcadores tumorais:
  - CA-125 = 158,6 (normal até 35).
  - CEA = 47,6 (normal até 5 em não fumantes).
  - Colpocitologia oncótica: Alterações inflamatórias/reativas (observação: Atrofia).

- Mamografia: Alterações benignas, BI-RADS® II.
- Colonoscopia: Pólipo colônico, sendo realizada polipectomia. No anatomopatológico, adenoma tubular com atipia leve.
- Endoscopia digestiva alta: Esofagite distal erosiva leve (classe A de Los Angeles) + hérnia hiatal por deslizamento. Sem outras alterações.



**Figura 1** TC de abdome/pelve.



**Figura 2** TC de abdome/pelve.





**Figura 3** TC de abdome/pelve.



**Figura 4** TC de abdome/pelve.



**Figura 5** TC de abdome/pelve.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintômico

- Aumento do volume abdominal e dor abdominal.

### Diagnóstico etiológico

- Tumor ovariano.
- Tumor gastrointestinal.
- Tumor uterino.
- Tumor peritoneal.
- Metástase ovariana de tumor extragenital.

## TRATAMENTO

Paciente submetida à laparotomia para retirada do tumor abdominal. No intraoperatório, procedeu-se à coleta de citologia peritoneal, na qual foi verificado que a massa era de origem ovariana D (Figuras 6 a 8). Realizou-se exérese do tumor anexial junto com a trompa D e foi solicitada avaliação intraoperatória pelo patologista (“exame de congelação”). Esse exame revelou neoplasia mucinosa, sendo necessário aguardar exame de parafina para definição final. Com esse diagnóstico, complementou-se a cirurgia com a retirada de anexo contralateral, útero, omento e apêndice.

Ao anatomopatológico final, a paciente apresentava como produto de salpingo-ooforectomia direita:

- Cistadenoma mucinoso *borderline* padrão intestinal.
- Neoplasia medindo 22 cm no maior eixo, localizada no ovário direito.



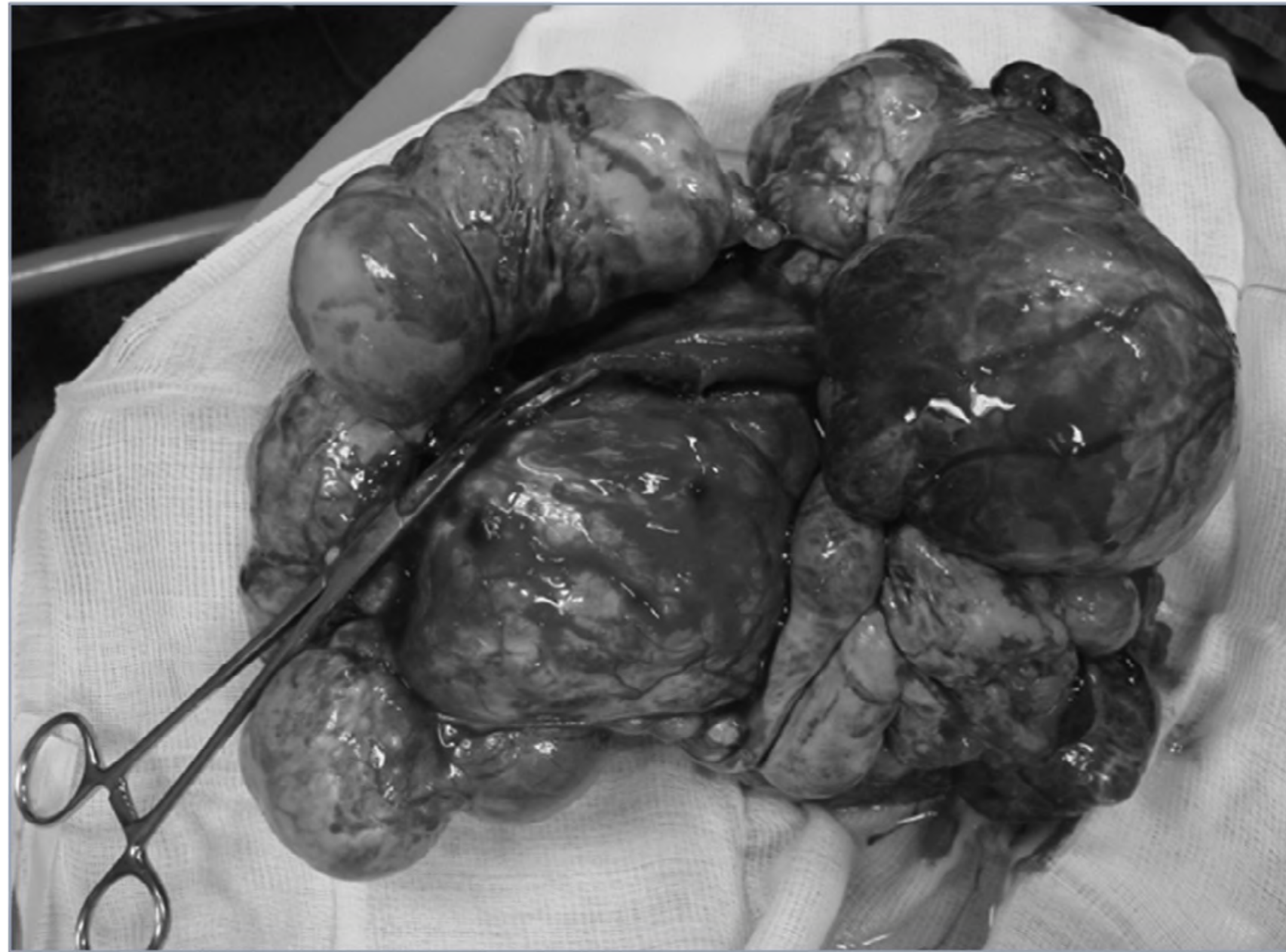


**Figura 6** Tumor ovariano. 6



**Figura 7** Tumor ovariano. 7





**Figura 8** Tumor ovariano. 

- Tuba uterina dentro dos limites da normalidade.
- Produto de histerectomia abdominal e exérese de anexo esquerdo: Leiomioma uterino subseroso, endométrio atrófico, cervicite crônica inespecífica leve, tuba uterina esquerda dentro dos limites da normalidade.
- Ovário esquerdo adequado para a idade com cisto seroso de inclusão.
- Produto de apendicectomia: Hiperplasia linfoide reacional em parede de apêndice cecal.
- Produto de omentectomia: Tecido fibroadiposo com focos de hiperplasia linfoide reacional e ausência de neoplasia na amostra.

## DISCUSSÃO

O tumor ovariano corresponde a 10 a 15% das neoplasias ovarianas e tem maior incidência no menacme. A maioria dos casos é estágio I (restrito ao ovário) e há três tipos mais frequentes, em ordem decrescente: seroso, mucinoso e endometriode.

Os mucinosos podem ser do tipo intestinal (85%) ou endocervical (15%). Essa distinção é importante, pois, quando é intestinal, impõe-se a retirada do apêndice.

Como marcador tumoral, além do CA-125, pode haver aumento do CEA (antígeno carcinoembrionário) e do CA-19,9.

O tratamento cirúrgico consiste em coleta de citologia peritoneal e inventário da cavidade peritoneal com biópsias de regiões suspeitas, além de exérese do ovário comprometido e omento. Se houver prole constituída, adicionam-se à cirurgia a anexectomia contralateral e a histerectomia.



O papel da linfadenectomia é controverso, não trazendo benefícios para a paciente. Assim, realiza-se a exérese dos linfonodos apenas quando esses são palpáveis. A apendicectomia, conforme citado, é realizada nos casos de tumor mucinoso *borderline* do tipo intestinal.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(Suppl.):S13-57.
2. Ayhan A, Salman MC, Celik H, Dursun P, Ozyuncu O, Gultekin M. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(12):1104-11.
3. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25(20):2928-37.
4. Dubé V, Roy M, Plante M, Renaud MC, Têtu B. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(2):138-46.
5. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18(Suppl.2):S33-50.
6. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(1):4-25.
7. La Vecchia C, Franceschi S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8(4):297-304.
8. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol* 1997; 2:197-226.
9. Shushan A, Paltiel O, Schenker JG. Induction of ovulation and borderline ovarian cancer – the hormonal connection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85(1):71-4.
10. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception* 1991; 43(6):543-56.
11. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 2006; 100(1):185-91.

## Questões

**1. Sabendo-se que o diagnóstico seria de tumor mucinoso ovariano benigno (não *borderline*) previamente à cirurgia, qual seria o tratamento?**

- a. Anexectomia unilateral.
- b. Anexectomia unilateral + apendicectomia.
- c. Anexectomia bilateral + histerectomia.
- d. Anexectomia bilateral + histerectomia + apendicectomia.
- e. Anexectomia bilateral.

**2. A apendicectomia na cirurgia de um tumor mucinoso ovariano *borderline* do tipo intestinal:**

- a. É realizada quando o tumor ovariano for à direita.
- b. É dispensada quando o apêndice é macroscopicamente normal.
- c. É realizada apenas quando o apêndice tem massa tumoral.
- d. É realizada quando o tumor for bilateral.
- e. É obrigatória.

**3. Uma paciente com tumor *borderline* de ovário, após anexectomia unilateral, não deseja gestação. Em relação à anticoncepção:**

- a. Pode-se utilizar anticoncepcional contínuo à base de desogestrel.
- b. Pode-se utilizar implante subdérmico de etonogestrel.
- c. Pode-se utilizar anticoncepcional oral combinado.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Todas as alternativas anteriores estão incorretas.





Cristina Anton  
Jesus Paula Carvalho

## IDENTIFICAÇÃO

S.A.C.G., 48 anos de idade, branca, solteira, dona de casa, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Aumento da menstruação há 1 ano e do volume abdominal há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com ciclos menstruais aumentados há 1 ano associados a aumento do volume abdominal há 6 meses. Nega dismenorreia. Usou anti-inflamatório não hormonal, com melhora parcial do sangramento. Refere dor em epigástrico tipo peso intermitente, sem fatores de melhora ou piora.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega emagrecimento e alteração dos hábitos urinários e intestinais. Nega sintomas cardiopulmonares.

**Antecedentes pessoais** Déficit cognitivo desde o nascimento, hanseníase há 15 anos, já tratada. Amigdalectomia há 20 anos.

**Antecedentes familiares** Nega doenças.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade, com ciclos com duração de 5 a 6 dias, a cada 22 dias, e fluxo bastante aumentado há 1 ano.



**Antecedentes sexuais** Virgem.

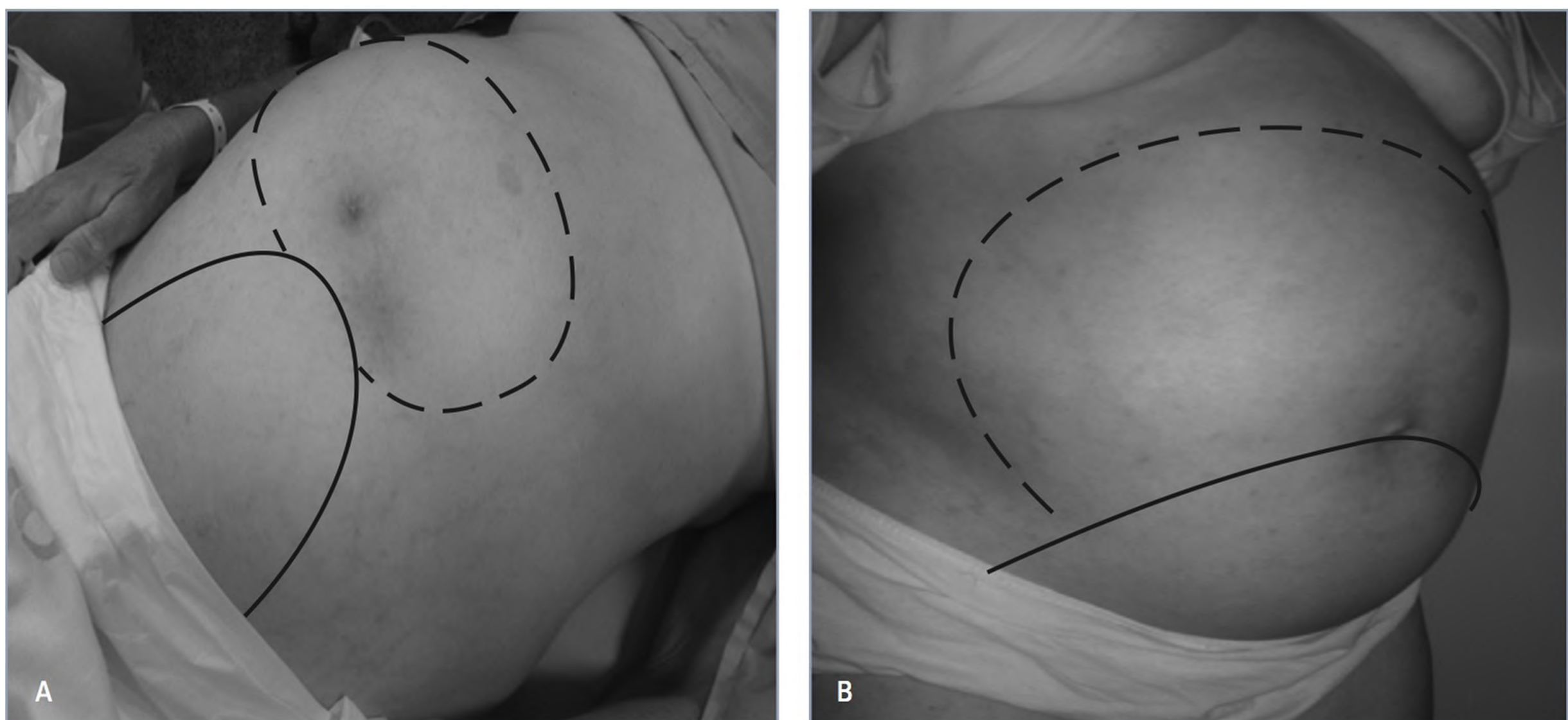
## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril.
- Peso: 65 kg.
- Altura: 1,65 m.
- IMC: 23,88 kg/m<sup>2</sup>.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- FC: 80 bpm.
- Abdome: À palpação, delimitam-se duas massas, sendo que a primeira ocupa toda a pelve e se estende até a cicatriz umbilical com contornos irregulares e pouco fixa. A segunda inicia-se à altura da cicatriz umbilical até o gradeado costal à direita, de superfície lisa, aparentemente de conteúdo cístico, relativamente fixa, ruídos hidroaéreos presentes, descompressão brusca negativa (Figura 1). Paciente sem dor à palpação abdominal.
- Cardiológico: Bulhas rítmicas e normofonéticas em dois tempos sem sopros.
- Pulmonar: Murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios.
- Membros inferiores: Sem edemas ou sinais de trombose venosa profunda.

### Ginecológico

- Mamas: Sem nodulações ou retrações, expressão negativa, axilas livres.
- Exame especular: Não realizado.
- Toque vaginal: Não realizado.
- Toque retal: Identifica-se massa tumoral endurecida comprimindo a parede anterior retal, sem sinais de tumor intraluminal.



**Figura 1** Abdome em (A) vista frontal e (B) vista lateral evidenciando as duas massas. 6



EXAMES COMPLEMENTARES

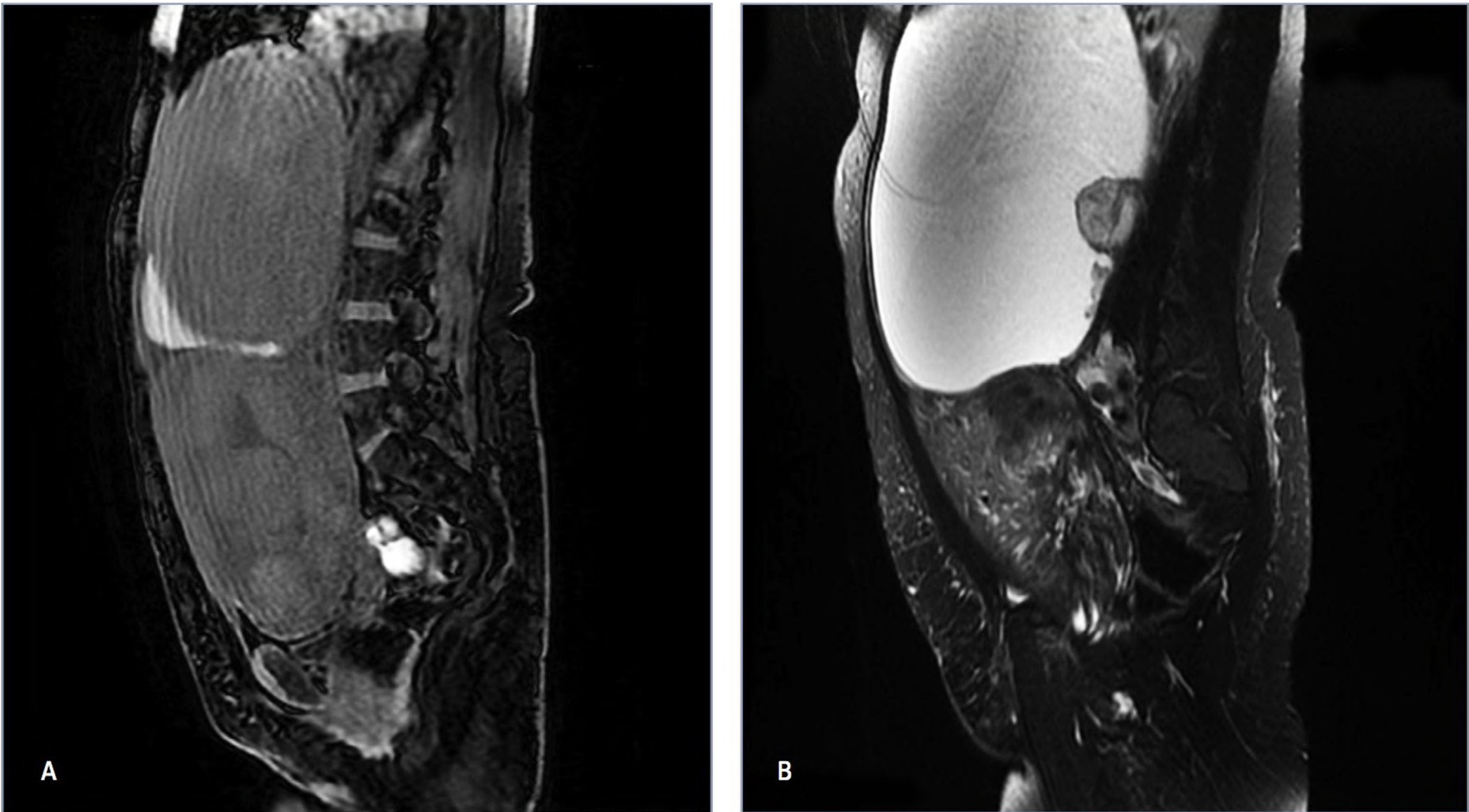
Laboratoriais e de imagem

Marcadores tumorais

Marcador tumoral	Resultados	Valores de referência
CA-125 (U/mL)	78,5	35
CEA (ng/mL)	0,6	0,5
CA-19.9 (U/mL)	12,7	37
Alfafetoproteína (ng/mL)	1,5	10

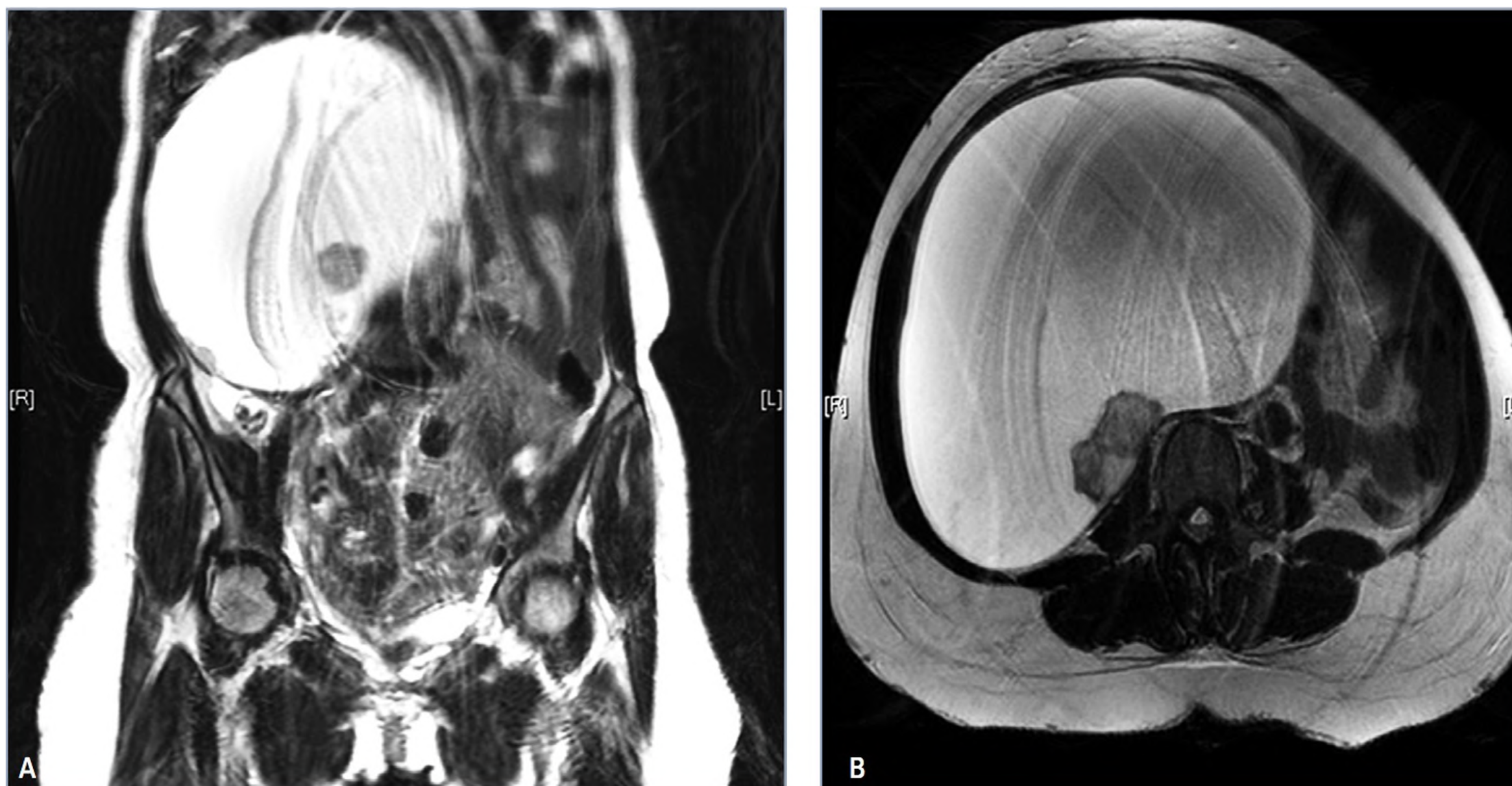
Ressonância magnética (Figuras 2 e 3)

- A ressonância magnética demonstrou útero de 2,447 cm<sup>3</sup>, com múltiplos nódulos sólidos intramurais, sendo o maior com componente submucoso de 6,3 cm.
- Volumosa massa predominantemente cística na região anexial, com provável origem ovariana, atingindo o andar superior do abdome, medindo 20,2 × 13,5 × 19,7 cm, com volume de 2,793 cm<sup>3</sup> e algumas septações e vegetações sólidas de 3,6 × 3,4 cm.
- OE de 3,4 cm<sup>3</sup>.
- Ausência de líquido livre.



**Figura 2** A: RM evidenciando o útero com múltiplos nódulos e volumosa massa predominantemente cística sobre o útero. B: Em outro corte longitudinal à direita, observa-se vegetação sólida no interior da massa cística.





**Figura 3** A: RM em corte coronal evidenciando o volumoso útero com nódulos e a massa cística de provável origem ovariana com conteúdo sólido voltada para a direita. B: RM em corte sagital mostrando a massa sólido-cística à direita do útero.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Leiomiomas uterinos.
- Cisto complexo de ovário direito.

## TRATAMENTO

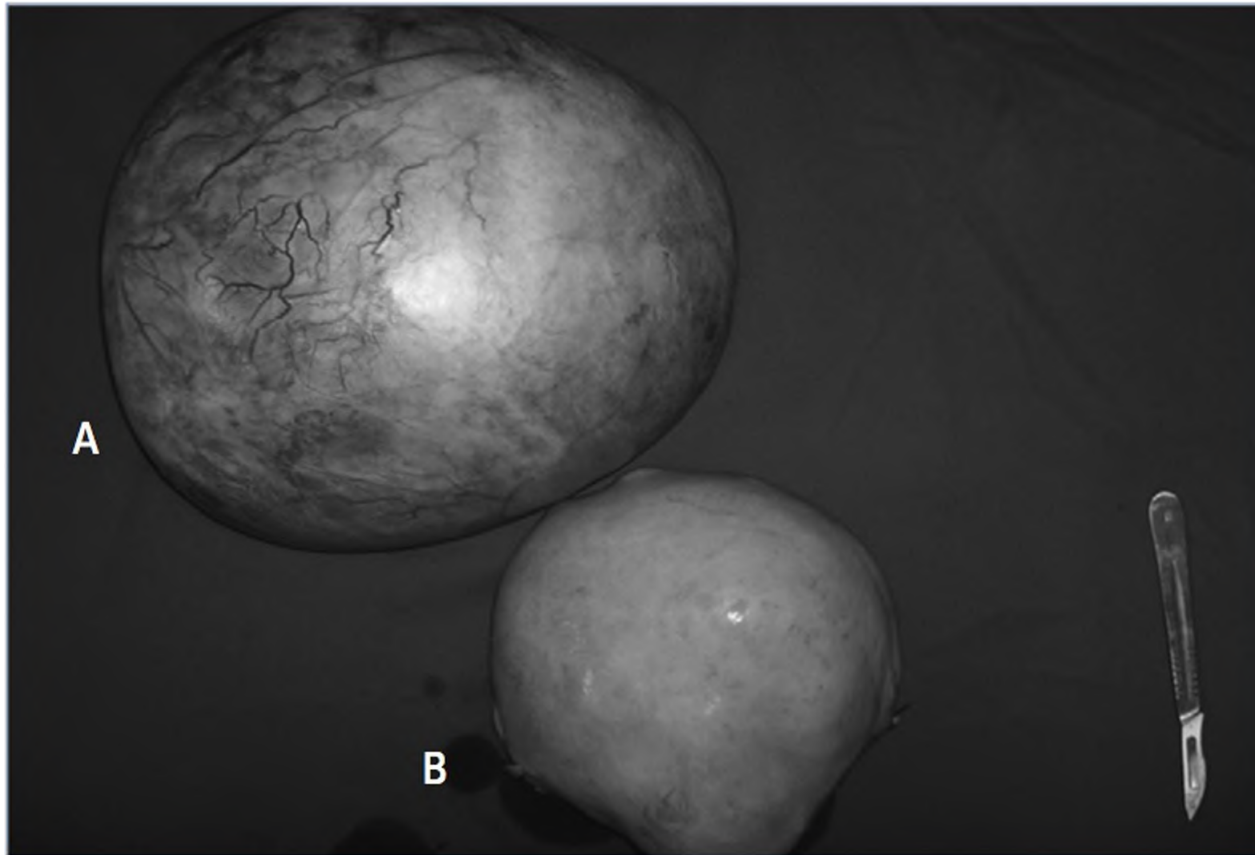
### Cirúrgico

O tratamento foi realizado com laparotomia mediana, coleta de líquido ascítico à abertura da cavidade abdominal (saída de quantidade moderada de líquido ascítico) e inventário da cavidade, que mostrou útero muito aumentado, com nodulações em seu interior; lesão cística ovariana direita de aproximadamente 25 cm em seu maior diâmetro, aderida ao omento e ao retroperitônio; ovário esquerdo sem lesões tumorais evidentes e superfície de omento e peritônio livres à avaliação macroscópica. Durante a avaliação da cavidade abdominal, foi identificada lesão nodular de aproximadamente 4 cm de diâmetro intraluminal em transição retossigmoide, com aspecto retrátil na superfície serosa.

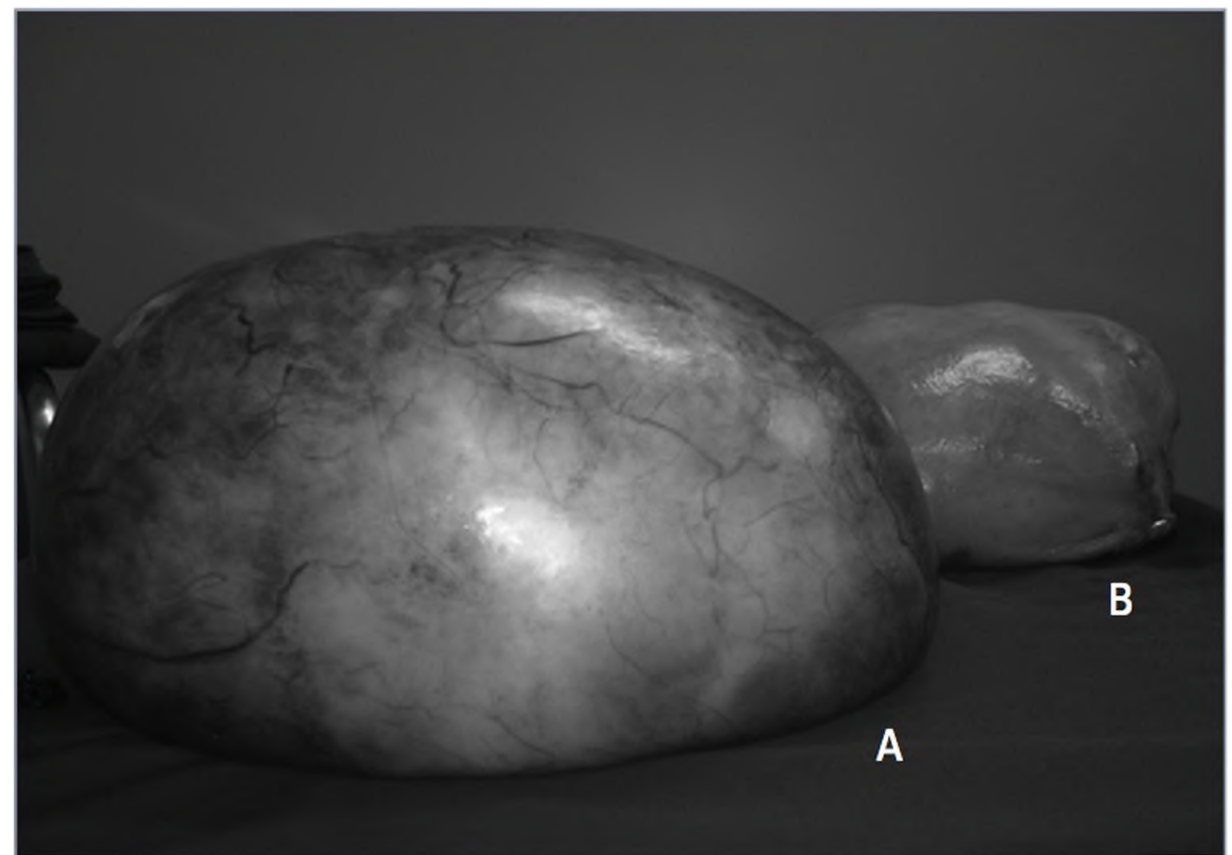
Realizou-se salpingo-ooforectomia direita e enviou-se o material para exame de congelação intraoperatória, obtendo-se resultado maligno.

Foram realizadas histerectomia total abdominal, salpingo-ooforectomia esquerda, linfadenectomia pélvica bilateral, biópsias de peritônio aleatórias e omentectomia infracólica, além de retossigmoidectomia para retirada da lesão com margem cirúrgica adequada e anastomose término-terminal (Figuras 4 e 5).





**Figura 4** A: Lesão cística do ovário direito. B: Útero (vista superior). ☞



**Figura 5** A: Lesão cística do ovário direito. B: Útero (vista de perfil). ☞

### Exame anatomopatológico

- Ovário direito: Carcinoma de células claras (Figura 6).
- Grau histológico: 3.
- Estadiamento de acordo com a Figo: IA.
- Alterações associadas.
- Cólon sigmoide: Endometriose intestinal de padrão estromal e glândulas do tipo seroso e endometriode (Figura 7).
- Útero: Leiomiomas uterinos intramurais e adenomiose.
- Ovário esquerdo: Cisto de corpo lúteo hemorrágico.

**Evolução** A paciente evoluiu bem no pós-operatório e recebeu alta no 5º dia.

## DISCUSSÃO

### Diagnóstico de massas ovarianas

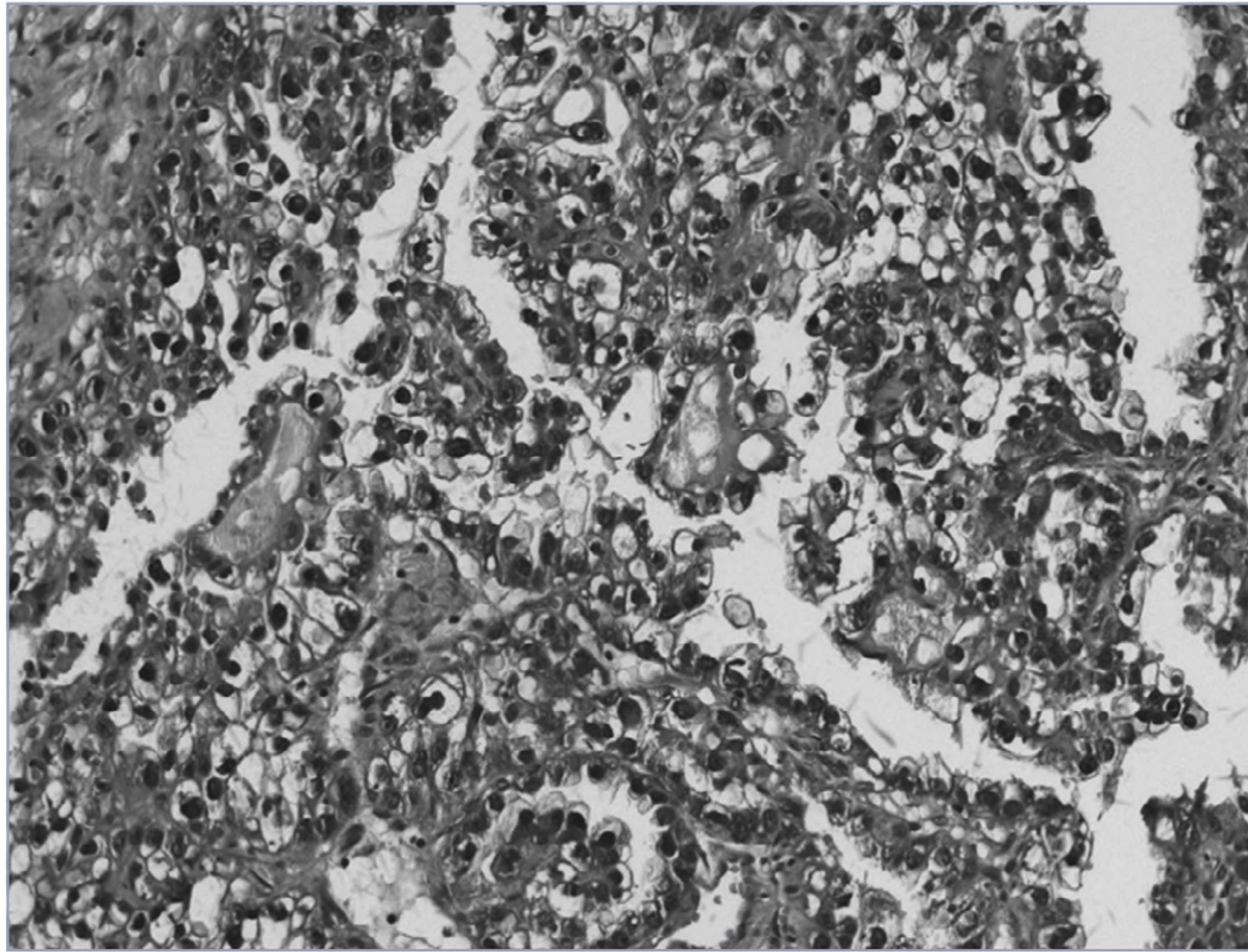
O diagnóstico definitivo de massas ovarianas somente pode ser feito por meio do exame anatomopatológico, porém, os métodos, as imagens e os marcadores tumorais podem sugerir maior probabilidade de malignidade.

### Imagem

A diferenciação pré-operatória entre tumores benignos e malignos ainda é um desafio. Vários grupos buscam índices de risco de malignidade, utilizando dados epidemiológicos, parâmetros ultrassonográficos e marcadores tumorais.

Bailey et al. (2006) propuseram o índice de risco para malignidade (IRM), do qual fazem parte a avaliação de parâmetros ultrassonográficos, o estado pré ou pós-menopausa e os valores de CA-125. As características ultrassonográficas sugestivas de malignidade são: presença de multiloculações, elementos sólidos, bilateralidade, presença de ascite e sinais de metástase. A presença de nenhuma ou uma característica recebe o valor 1 e, se houver dois ou mais parâmetros presentes, é inferido valor 3 ao índice ultras-





**Figura 6** Ovário direito com tumor de células claras (aumentado 20x). 



**Figura 7** Intestino com endometriose (aumentado 5x). 



sonográfico (U). Pacientes na pré-menopausa recebem valor 1, e pacientes na pós-menopausa recebem valor 3 no parâmetro que avalia o estado pré ou pós-menopausa (M). O índice é calculado da seguinte forma:

$$\text{IRM} = U \times M \times \text{valor CA-125}$$

Pacientes com valores acima de 200 são consideradas de alto risco e, abaixo de 200, de baixo risco para câncer de ovário. Nessa avaliação, esse índice obteve sensibilidade de 87,4%.

Timmermann et al. (2008) propuseram regras simples de avaliação ultrassonográfica para diferenciar os tumores benignos e malignos, como mostra a Tabela 1.

**Tabela 1** Dez regras simples para diferenciação entre tumores benignos e malignos

Regras para prever tumores malignos	Regras para prever tumores benignos
M1: Tumores sólidos irregulares	B1: Unilocular
M2: Presença de ascite	B2: Presença de componentes sólidos em que o maior diâmetro do componente seja < 7 mm
M3: No mínimo 4 estruturas papilares	B3: Presença de sombra acústica
M4: Tumor multilocular sólido com diâmetro > 10 cm	B4: Tumor multilocular liso com diâmetro < 10 cm
M5: Fluxo vascular muito intenso (índice 4)*	B5: Ausência de fluxo ao Doppler (índice 1)*

\*A avaliação subjetiva semiquantitativa é feita e um índice de 1 a 4 é determinado (ausência de fluxo a fluxo vascular muito intenso). Se uma ou mais regras M estiverem presentes na ausência de regras B, a massa é classificada como maligna. Se uma ou mais regras B estiverem presentes na ausência de regras M, a massa é classificada como benigna. Se as regras se sobrepuserem, a massa é inclassificável.

As massas inclassificáveis são encontradas em aproximadamente 25% dos casos. Destes, a maioria era de tumores benignos (82%).

A ressonância nuclear magnética mostrou-se mais eficaz que a ultrassonografia na determinação de gordura e sangue nos casos de endometriomas e cistos hemorrágicos, lesões que frequentemente causam falsos-positivos à avaliação ultrassonográfica. Apesar do grande número de falsos-positivos presentes na avaliação com a ultrassonografia, sua sensibilidade é de 100% e sua especificidade de 57%. Já a ressonância nuclear magnética apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 86% na avaliação de massas ovarianas.

No Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, o uso de ressonância nuclear magnética de rotina para avaliação das massas ovarianas não é viável em razão de seu alto custo e da dificuldade de dispo-



nibilidade. Assim, a ultrassonografia ainda é um importante exame de imagem utilizado na avaliação de massas ovarianas.

### **Marcadores tumorais**

CA-125 é o marcador tumoral mais fidedigno na avaliação do carcinoma seroso de ovário, sendo importante para diferenciação entre tumores benignos e malignos, principalmente na pós-menopausa. Na pré-menopausa, pode haver aumento do CA-125 em doenças benignas. Além disso, é importante no monitoramento pós-tratamento de pacientes com câncer de ovário e a elevação do marcador frequentemente precede a manifestação clínica da recidiva.

A *guideline* proposta pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e pela Society of Gynecologic Oncologists (SGO) preconiza o uso dos valores limites do CA-125, de 35 U/mL para mulheres na pós-menopausa e de 67 U/mL para mulheres na pré-menopausa, a fim de alcançar uma boa sensibilidade e sem prejudicar a especificidade do método.

Outros marcadores podem ser úteis na avaliação de massas tumorais. O CA-125 não é um bom marcador para os tumores mucinosos. Nesses casos, o marcador CA-19-9 é de grande valia, já que tem boa sensibilidade para esse tipo histológico. A razão entre CA-125/CEA maior que 25 tem um grande valor discriminatório entre tumores de origem primária ovarianos ou colorretais.

Alfafetoproteína e beta-HCG são excelentes marcadores na diferenciação e seguimento de tumores germinativos não disgerminomas. Os disgerminomas podem ser acompanhados com a determinação de DHL. Quanto aos tumores da granulosa, encontra-se elevação da inibina beta.

O marcador ideal seria aquele que apresentasse alta sensibilidade e especificidade. Contudo, ainda não se tem esse marcador. Vários estudos preconizam a associação de marcadores tumorais para melhorar a acurácia na diferenciação das massas ovarianas e novos marcadores, como o HE4, são promessas para esse desafio.

### **Carcinoma de células claras**

Os carcinomas de células claras perfazem 5% dos cânceres ovarianos. Em geral, apresentam-se como massas volumosas, raramente são bilateralmente diagnosticados em estádios iniciais, são mais frequentemente associados a eventos tromboembólicos, podem estar associados à hipercalcemia e a concomitância com endometriose é mais frequente que com os outros tumores ovarianos epiteliais. Esses tumores são menos responsivos à quimioterapia baseada em platina e apresentam pior prognóstico em relação aos outros tipos epiteliais.

## Endometriose

A endometriose é uma doença crônica e recorrente que atinge 10% das mulheres em idade reprodutiva e é caracterizada pela presença de focos ectópicos de endométrio. Além do impacto negativo sobre a fertilidade, a endometriose pode causar sintomas, como dismenorrea em graus variados, dispareunia e dor pélvica não relacionada à menstruação.

O diagnóstico da endometriose pode ser difícil, já que os sintomas relacionados à doença são inespecíficos. A confirmação do diagnóstico só pode ser feita por meio da avaliação anatomopatológica de lesões obtidas a partir de procedimentos cirúrgicos e, normalmente, opta-se pela via laparoscópica.

Alguns estudiosos sugerem o tratamento das pacientes com sintomas de endometriose baseado apenas na queixa clínica, uma vez que o diagnóstico exige métodos invasivos. A lógica dessa conduta é explicada pela existência de pacientes com dor e endometriose sem lesões macroscópicas.

O tratamento visa ao alívio de sintomas e à melhora da fertilidade. Além do diagnóstico, a cirurgia reduz as lesões. Associado à cirurgia, pode-se utilizar o tratamento medicamentoso com drogas como anti-inflamatórios não hormonais, anticoncepcionais hormonais, progestagênios, análogos de GnRH e danazol. Outras drogas para esse tratamento ainda estão em avaliação.

No caso em discussão, a paciente não se queixava de dismenorrea e infertilidade e dispareunia não se aplicava, uma vez que a paciente era virgem. A dor pélvica referida poderia estar associada à compressão de estruturas pélvicas causada pelo grande tamanho do útero miomatoso e da massa ovariana. A ressecção cirúrgica (retossigmoidectomia), nesse caso, foi suficiente para o tratamento da endometriose da paciente, já que não possuía sintomas associados à doença e a distorção anatômica causada pela lesão foi eliminada, impedindo possíveis transtornos futuros, como obstrução intestinal relacionada à lesão intestinal.

## Associação entre endometriose e câncer de ovário

A prevalência de câncer de ovário é maior em pacientes com endometriose que com câncer de ovário esporádico. Vários estudos evidenciam o risco de câncer de ovário em pacientes com endometriose.

Brinton et al. (1997), em um estudo de coorte com 20.686 pacientes hospitalizadas por endometriose na Suécia, observaram risco com intervalo de confiança (IC) de 95% para câncer de 1,2 (1,1 a 1,3) e 1,9 (1,3 a 2,8) para câncer de ovário. Nas pacientes seguidas por mais de 10 anos, a razão de incidência aumentou para 2,5 e o risco maior de câncer foi encontrado entre as pacientes com mais tempo de endometriose.

Ness et al. (2002) analisaram oito estudos caso-controle que investigavam a influência da infertilidade no câncer de ovário e encontraram risco de 1,73 (IC 95%, 1,10 a 2,71) para câncer de ovário em pacientes com endometriose. Borgfeldt e Andolf (2004), em outro estudo, comparando 3 controles, observaram um aumento de risco de 1,3 (IC 95%,



1,1 a 1,8) para câncer de ovário em pacientes com endometriose. A idade média de diagnóstico dessas pacientes foi significativamente mais baixa que as pacientes do grupo controle: 49 e 51,6 anos, respectivamente.

### **Carcinoma de células claras *versus* endometriose**

A endometriose ovariana associa-se com maior frequência ao carcinoma de células claras. A endometriose extraovariana, por sua vez, associa-se mais frequentemente ao adenocarcinoma de células claras e também aos sarcomas de estroma.

A transformação maligna da endometriose é relatada por diversos autores. Van Gorp calcula que o risco dessa transformação ocorre em 2,5% dos casos de endometriose ovariana; porém, a confirmação dessa observação torna-se difícil por serem apenas pequenas séries de casos ou relatos de casos isolados.

### **TRATAMENTO**

A Figo preconiza que a abordagem cirúrgica dos cânceres de ovário seja realizada da seguinte forma:

- Laparotomia mediana para estadiamento adequado.
- Avaliação cuidadosa da superfície peritoneal.
- Lavado peritoneal da cavidade (diafragma, goteira D e E, pelve).
- Omentectomia infracólica.
- Linfadenectomia pélvica e paraórtica seletiva.
- Biópsia e/ou ressecção de qualquer lesão suspeita, massa ou aderência.
- Histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral.
- Biópsias de peritônio do diafragma direito e esquerdo, goteiras parietocólicas direita e esquerda, fundo de saco.
- Apendicectomia em caso de tumores mucinosos.

Quando, a partir da avaliação pré-operatória, suspeita-se de malignidade de massas ovarianas, a abordagem inicial deve ser por laparotomia mediana com coleta de líquido peritoneal, retirada da massa e envio do material para exame de congelação intraoperatória. Conforme o resultado dessa avaliação, deve-se completar a cirurgia conforme preconizado pela Figo.

A necessidade de tratamento adjuvante depende do estadiamento cirúrgico, do tipo e do grau histológico. Apenas os carcinomas de ovário bem diferenciados e restritos a um único ovário (Estádio IaG1) podem prescindir de quimioterapia adjuvante, o que, na prática, torna esses casos extremamente raros.

No presente caso, foram propostos seis ciclos de quimioterapia adjuvante com platina e taxano.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso descrito tem como objetivo apresentar a forma de abordagem de massas pélvicas desde o diagnóstico por imagem e marcadores tumorais até o tratamento cirúrgico e a adjuvância.

O carcinoma de células claras é uma forma incomum de câncer ovariano. Sua associação com a endometriose é comum, mas está mais frequentemente associado à endometriose ovariana que à extraovariana.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl.1):30-4.
2. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
3. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-9.
4. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update* 2006; 12(2):179-89.
5. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield MK, Cliby WA. How relevant are ACOG and SG Guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007; 110:841-8.
6. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55:174-8.
7. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58:24-38.
8. Harrison ML, Jameson C, Gore ME. Mucinous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:209-14.
9. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108:402-8.
10. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
11. Orezza JP, Russell AH, Oliva E, Del Carmen MG, Eichhorn J, Fuller AF. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110:336-44.



12. Schutter EMJ, Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RH. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA 125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:385-92.
13. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the ultrasonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:500-5.
14. Timmermann D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:681-90.
15. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93:448-52.
16. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:826-31.
17. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Prac Res Clin Obstet Gyn* 2004; 18(2):349-71.
18. Van Trappen PO, Rufford BD, Mills TD, Sohaib SA, Webb JA, Sahdev A et al. Differential diagnosis of adnexal masses: risk of malignancy index, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and radioimmunosintigraphy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:61-7.
19. Zhang Z, Yu Y, Xu F, Berchuck A, van Haaften-Day C, Havrilesky LJ et al. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:526-31.

## Questões

**1. São critérios ultrassonográficos para predição de tumor maligno ovariano, exceto:**

- a. Tumores sólidos irregulares.
- b. Presença de ascite.
- c. Tumor multilocular sólido com diâmetro > 10 cm.
- d. Tumor unilocular e simples com diâmetro < 3 cm.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. São marcadores na diferenciação e no seguimento de tumores germinativos não disgerminomas no ovário:**

- a. Alfafetoproteína e beta-hCG.
- b. p53.
- c. E6/E7.
- d. Proteína C reativa.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Qual marcador pode ser importante na avaliação do carcinoma seroso de ovário?**

- a. Beta-hCG.
- b. VHS.
- c. CA-125.
- d. Leucograma.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





# Doenças da Mama

**COORDENAÇÃO**  
**JOSÉ ROBERTO FILASSI**





## Fluxo Papilar | CASO 83

Ana Maria Massad Costa  
Bruno Salvador Sobreira Lima  
José Roberto Filassi

### IDENTIFICAÇÃO

M.X.S., 40 anos de idade, branca, doméstica, natural da Bahia, residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente notou nódulo em mama direita associado a fluxo papilar há 4 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente percebeu nódulo em quadrante superolateral de mama direita, em autoexame realizado por ela regularmente. Apresentou, ainda, fluxo papilar hemorrágico, espontâneo, uniductal à direita, que também ocorria à expressão. Não houve ocorrência de outras lesões palpáveis.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega alergias e cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Prima com antecedente de câncer de ovário.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 14 anos de idade e ciclos menstruais regulares.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 18 anos de idade.



**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Método anticoncepcional** Fez uso de pílula.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 130 × 80 mmHg.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 80 kg.
- IMC: 29,38 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mama direita: Espessamento palpável em região periareolar (quadrante superolateral) de 2 cm; ponto de gatilho às 11 h, com fluxo papilar uniductal, hemorrágico (Figura 1).
- Mama esquerda: Sem alterações.
- Axilas e fossas supraclaviculares: Sem linfonodos palpáveis.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ultrassonografia de mamas + biópsia*

Realizada biópsia de fragmentos (core) com agulha de calibre 12 Gauge orientada por ultrassonografia de cisto complexo com vegetação no seu interior, localizado no QSL (10 h)



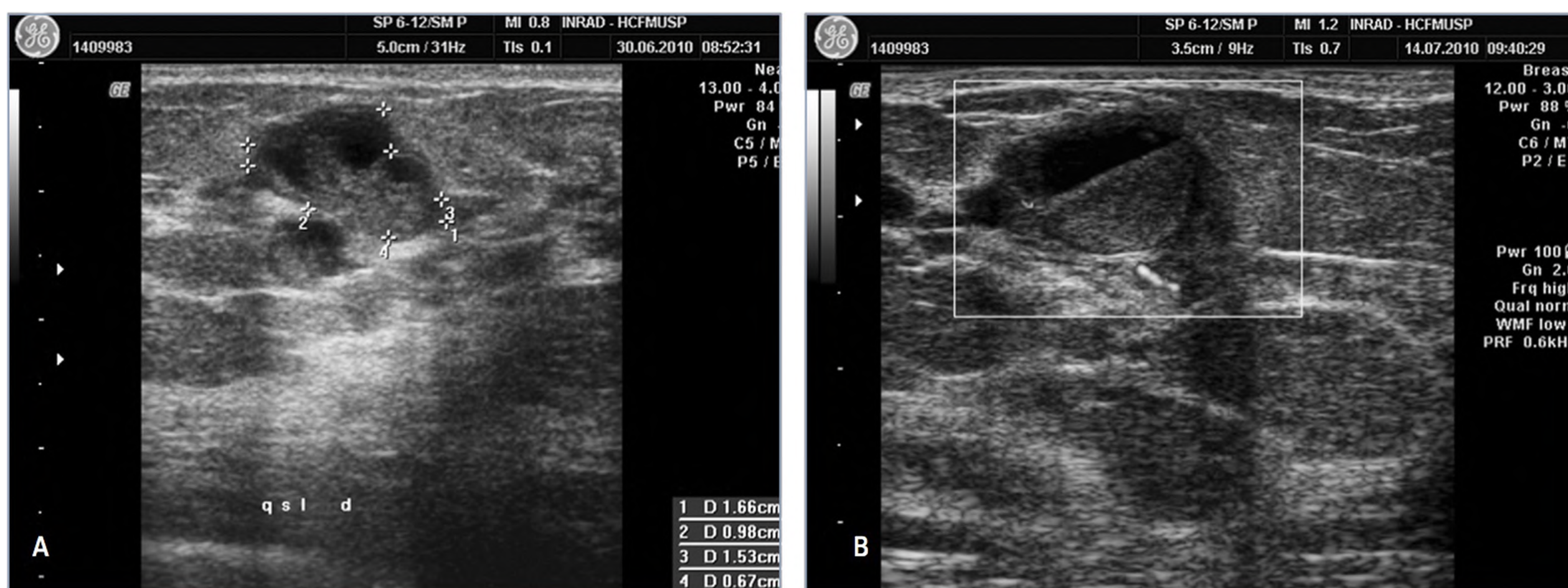
**Figura 1** Ponto de gatilho às 11h no exame físico. ㉞



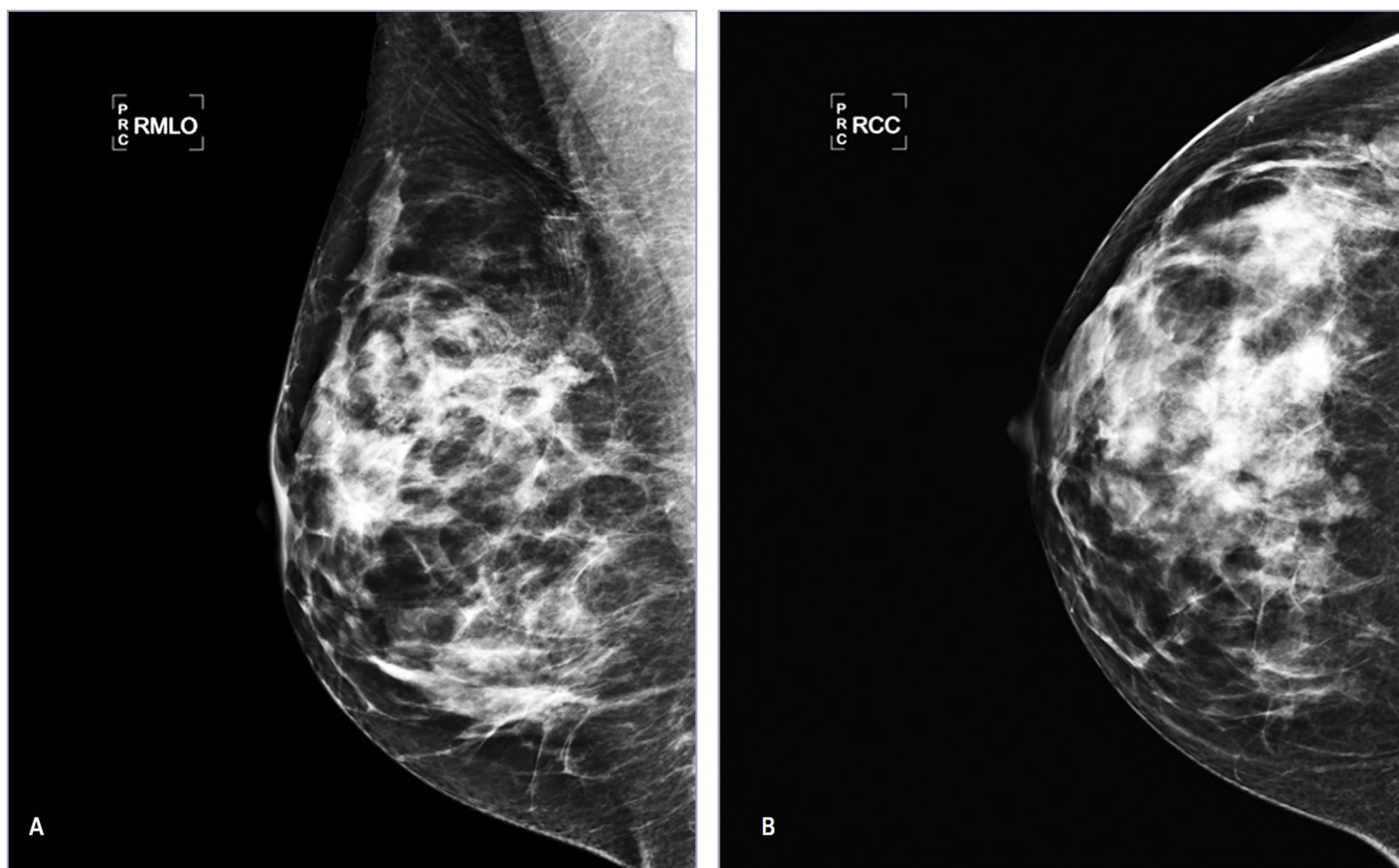
da mama direita, que mede  $1,4 \times 0,7 \times 1,0$  cm, distando 2,8 cm do mamilo e 0,2 cm da pele (BI-RADS® 4). Resultado: carcinoma papilífero intracístico, *in situ* nesta amostra, grau 1 nuclear (Figura 2).

### Mamografia

Dois nódulos no QSL direito, isodensos e obscurecidos, medindo 1,5 cm e 1,6 cm, correspondendo à lesão biopsiada previamente e a linfonodo intramamário (BI-RADS® 6) (Figura 3).



**Figura 2** Ultrassonografia mamária. A: Cisto complexo. B: Formação vegetativa no interior do cisto. ☞



**Figura 3** Mamografia com dois nódulos em QSL direito (BI-RADS® 6).



**Ressonância magnética**

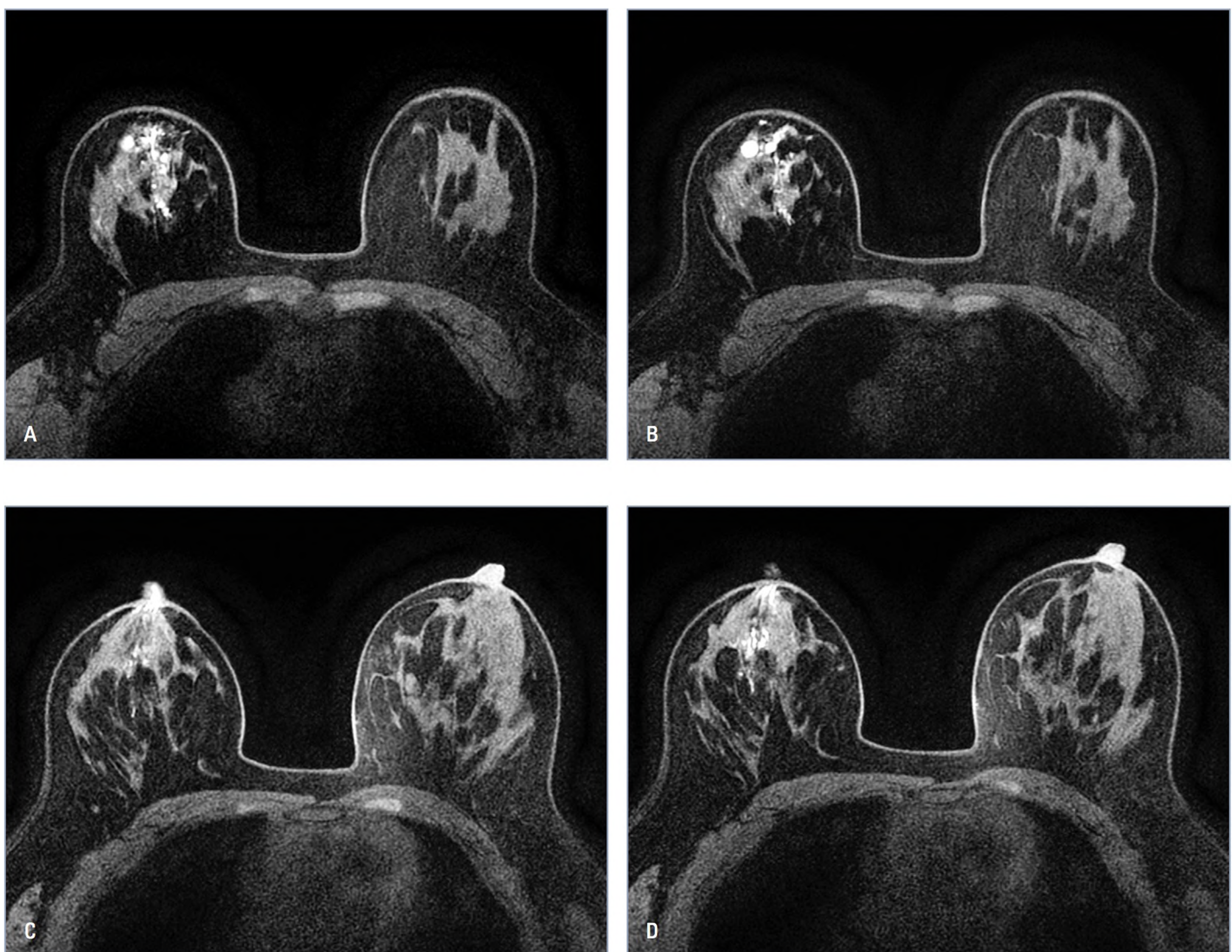
Árvore ductal dilatada e tortuosa, medindo  $8,0 \times 5,0 \times 2,7$  cm, com múltiplas formações císticas ao seu redor, na junção dos quadrantes superiores da mama direita, a maior no QSL com nível líquido que deve corresponder ao nódulo biopsiado com diagnóstico de carcinoma papilífero intracístico (BI-RADS® 6) (Figura 4).

**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS****Diagnóstico etiológico**

- Nódulo sólido-cístico na mama direita – carcinoma intracístico, *in situ*.
- Carcinoma invasivo.
- Realce suspeito de 8 cm na mama direita.

**RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO**

Carcinoma papilífero invasivo, com extensão de 4 cm, associado à adenose microcística com alteração de células colunares sem atipias, margens livres, receptor de estrogênio



**Figura 4** Ressonância magnética das mamas (BI-RADS® 6).



positivo, receptor de progesterona positivo, Her-2 negativo, Ki67 30%; linfonodo sentinela livre de metástases.

## TRATAMENTO

### Cirúrgico

Mastectomia direita + biópsia de linfonodo sentinela.

### Adjuvante

O tratamento da paciente em questão consiste em sessões de quimioterapia, juntamente com hormonoterapia por meio da administração de tamoxifeno.

## COMENTÁRIOS

O fluxo papilar é a terceira queixa mais comum das mulheres, com incidência entre 3 e 5%. Quando se pensa em indicações cirúrgicas, pode-se dizer que 6 a 7% delas devem-se aos fluxos papilares. Esses dados são, para a população geral, um alerta para a possibilidade de câncer de mama. No entanto, aproximadamente 95% das pacientes que procuram o serviço médico por fluxo papilar apresentam uma causa benigna.

O fluxo papilar pode ser classificado como fisiológico ou patológico. O primeiro é bilateral, não espontâneo, multiductal; o segundo, unilateral, uniductal, espontâneo e persistente. A diferenciação entre os tipos de fluxo é eminentemente clínica. As pacientes com fluxo papilar fisiológico tendem a ser mais jovens do que aquelas com fluxo papilar patológico.

A característica dos fluxos papilares também deve ser bem estabelecida. A coloração pode variar do branco ao amarelo, verde ou marrom-escuro; bem como seu volume e frequência. O fluxo claro, seroso, serossanguinolento ou hemorrágico está associado a um risco elevado de malignidade.

### Quais as causas de fluxo papilar?

**Fisiológica** Cerca de 2/3 das mulheres não lactantes referem algum tipo de fluxo papilar à manipulação da papila ou da mama. Esse fluido é fisiológico e pode variar de coloração desde branco, amarelo, verde, marrom até preto-azulado. Supõe-se que seja secreção apócrina. Esses ductos podem ser canulados, lavados e então analisados em pacientes de alto risco para câncer de mama. Essa secreção fisiológica surge de múltiplos ductos e o fluxo de cada ducto pode ter coloração diferente; em geral, não é espontâneo, nem sanguinolento. Não requer tratamento específico.

**Papiloma intraductal** Desenvolve-se em um ducto principal e é a maior causa de fluxo papilar serossanguinolento. Em 50% das mulheres, o fluxo é sanguinolento e o diagnóstico diferencial é feito com hiperplasia papilar. É constituído por um eixo de estroma fibrovas-



cular, coberto por epitélio com dois tipos celulares, cuboide e colunar, que revestem uma camada de células mioepiteliais. Pode-se encontrar massa palpável em 1/3 das pacientes; além disso, o papiloma solitário não deve ser considerado uma lesão pré-maligna.

**Papiloma intraductal múltiplo** É encontrado em cerca de 10% dos casos de papilomas, em geral em número de dois ou três, sempre no mesmo ducto. O fluxo papilar é menos comum nesse grupo e pode estar associado a um risco maior de câncer de mama.

**Fluxo papilar sanguinolento na gestação** Incide em 20% das gestantes, sendo resultado da hipervascularização do tecido mamário nesse período. Não requer tratamento específico.

**Galactorreia** Secreção láctea copiosa e bilateral, não associada ao período gestacional ou lactacional. Deve-se ter cuidado no questionamento sobre o uso de medicações, uma vez que muitas podem promover esse tipo de fluxo papilar. O diagnóstico é clínico, associado a dosagens de prolactina sérica.

**Mastite periductal** Predomina em mulheres jovens, caracterizada por episódios de inflamação periareolar com ou sem presença de massa palpável. Pode haver retração papilar e o fluxo, em geral, é purulento. Existe associação entre tabagismo e esse tipo de mastite, por ação nociva direta sobre o epitélio, acúmulo de metabólitos tóxicos, alteração da flora bacteriana local e alterações vasculares.

**Ectasia ductal** Fenômeno relacionado com o envelhecimento, associado a fluxo papilar viscoso, amarelado ou esverdeado. A incidência na pós-menopausa é de cerca de 48%.

**Carcinoma** Tanto o carcinoma *in situ* (CDIS) quanto o invasivo (CDI) podem causar fluxo papilar. O CDIS é responsável por mais de 10% dos fluxos unilaterais. São fluxos sanguinolentos ou em “água de rocha”.

### Como se deve proceder a investigação? (Figura 5)

Fluxos papilares são frequentemente classificados como idiopáticos, mas, na grande maioria das vezes, são resultados de estimulação papilar, mamária ou de estímulo hormonal, seja pelo uso de estrogênio ou em virtude da hiperprolactinemia.

Realizar um exame físico cuidadoso, com o intuito de identificar a presença de massa palpável, é fundamental na propedêutica do fluxo papilar. Quando essa associação existe, a incidência de câncer de mama pode chegar a 61,5%. Ainda durante o exame das mamas, a palpação da região retroareolar e a expressão papilar podem promover o fluxo, identificar o ducto ou ductos acometidos e, com isso, permitir o planejamento da incisão em caso de cirurgia.

A citologia do fluxo papilar acrescenta muito pouco como diagnóstico complementar. Tanto nas lesões benignas quanto nas malignas é um exame de baixa sensibilidade. No entanto, um achado positivo é alarmante, pois o método apresenta uma especificidade aceitável. O fluxo papilar patológico pode ser avaliado por meio desse método, uma vez que acaba fornecendo sinais de malignidade por causa da presença de alterações celulares.

A ductografia possibilita a determinação da quantidade, a localização e a extensão dos ductos envolvidos nesse fluxo papilar. Apresenta 60% de sensibilidade para malignidade, mas as falhas de enchimento ductal ou os *cutoffs* têm um alto valor preditivo positivo para papiloma ou CDIS. A ductoscopia, exame pouco realizado no meio, possibilita amostras seriadas do epitélio ductal. Parece ter especial valor nas lesões intraductais mais profundas, com sensibilidade de 73% e especificidade de 81 a 99%.

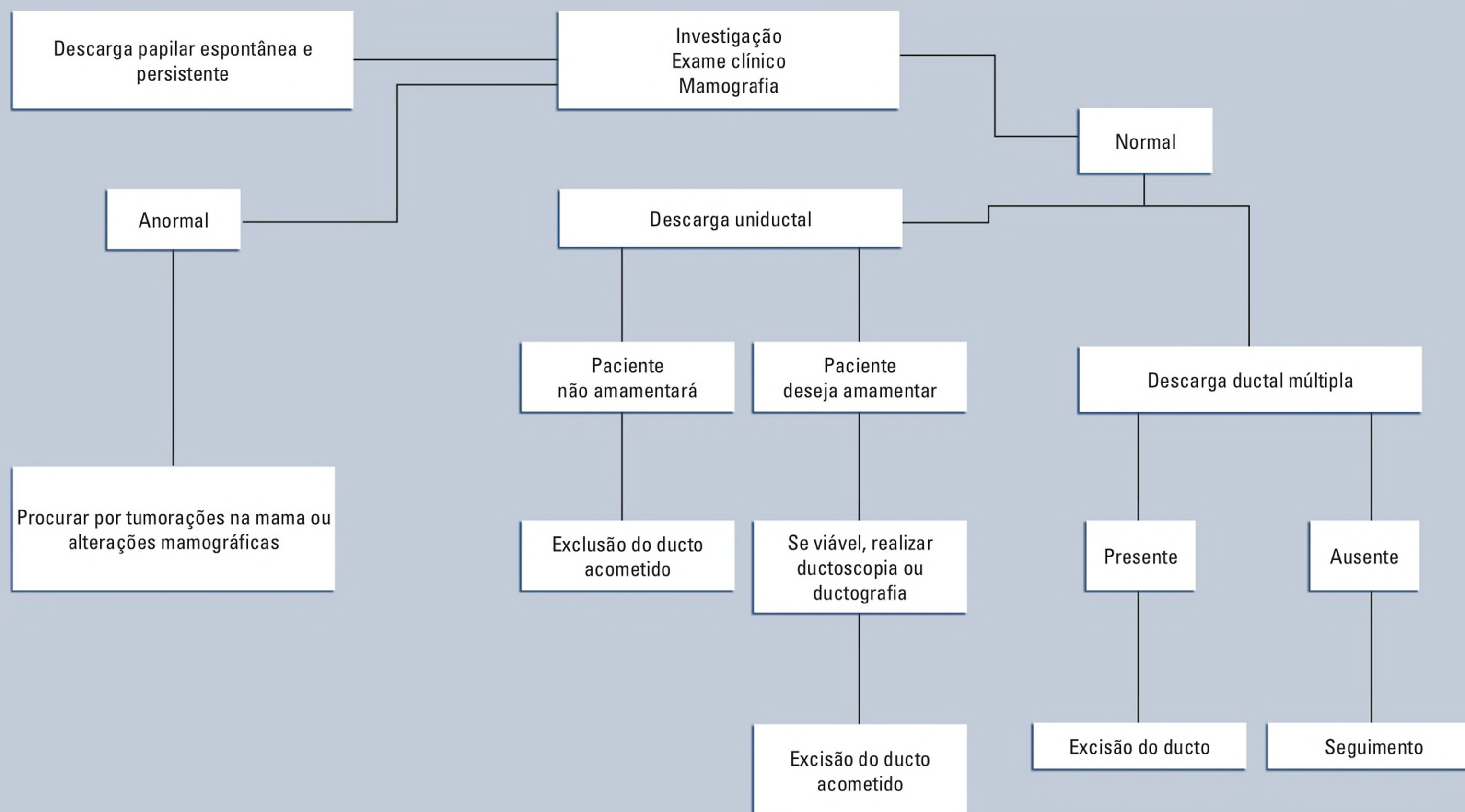
A mamografia tem alta sensibilidade global, mas nem todas as patologias malignas que promovem fluxo papilar hemorrágico são detectadas nesse exame de imagem. Para esses casos, a ultrassonografia agrega informações importantes.

Em uma mulher com fluxo papilar classificado patológico, procedimentos diagnósticos são realizados como tentativa de localizar lesões mamárias associadas e de avaliar suas características. Fica clara a necessidade de anamnese e exame físico adequados, bem como solicitação de exames subsidiários. Procedimentos cirúrgicos e ressecções segmentares da mama, geralmente, são indicados para o diagnóstico e a eliminação do fator causador do fluxo papilar patológico.

Adepoju et al. desenharam um trabalho para avaliar a incidência de câncer e de lesões de alto risco em pacientes com fluxos papilares uniductais. Associaram esses achados aos exames de imagens (mamografia, ultrassonografia e ductografia) para saber o real valor desta avaliação complementar. A ductografia permitiu visualização direta das lesões intraductais, tanto para diagnóstico quanto para orientações durante o procedimento, embora a técnica seja válida em lesões de pequenas dimensões.

Cabioglu et al. conduziram uma pesquisa para tentar identificar características de fluxo papilar especificamente relacionadas ao diagnóstico de câncer de mama. Foi encontrada grande diferença quando comparados os fluxos clinicamente benignos dos patológicos em relação às características dos fluxos, ao exame físico, ao exame de imagem e à citologia. As pacientes com fluxo papilar clinicamente benignos foram seguidas até que fosse buscada uma resolução cirúrgica do sinal clínico. Quanto às descargas patológicas, não houve diferença nas características entre as pacientes com diagnóstico de câncer de mama e as sem esse diagnóstico. Nos fluxos patológicos, a presença de alterações mamárias e/ou ultrassonográficas deve ser considerada um alerta para a possibilidade de câncer de mama. Naquelas com fluxo papilar patológico e com exames de imagem normais, a ductografia pode ser útil para a localização e a ressecção restrita da lesão.





**Figura 5** Algoritmo de investigação do fluxo papilar.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Adepoju LJ, Chun J, El-Tamer M, Ditkoff BA, Schnabel F, Joseph KA. The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge. *Am J of Surg* 2005; 190:644-6.
2. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003; 196:354-64.
3. Dixon JM, Bundred NJ. Management of disorders of the ductal system and infections. In: Harris JR et al (eds.). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. Dixon JM, Mansel RE. Symptoms, assessment and guidelines for referral. *ABC of breast disease*. *BMJ* 1994; 309:722-6.
5. Gulay H, Bora S, Kilicturgay S, Hamaloglu E, Goksel HA. Management of nipple discharge. *J Am Coll surg* 1994; 178:471-4.
6. King TA, Carter KM, Bolton JS, Fuhrman GM. A simple approach to nipple discharge. *Am Surg* 2000; 10:960-5.
7. Kooistra BW, Wauters C, Van de Ven S, Strabbe L. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *EJSO* 2008; 35:573-7.
8. Leis HP. Management of nipple discharge. *World J Surg* 1989; 13:736-42.
9. Sauter ER, Schlatter L, Lininger J, Hewett JE. The association of bloody nipple discharge with breast pathology. *Surgery* 2004; 136:780-5.



## Questões

**1. Qual é a etiologia mais provável do fluxo papilar neste caso?**

- a. Galactorreia.
- b. Mastite periductal.
- c. Fluxo fisiológico.
- d. Carcinoma.
- e. Ectasia ductal.

**2. Qual é o procedimento mais adequado para o diagnóstico?**

- a. Mamografia.
- b. Citologia do fluxo papilar.
- c. Biópsia.
- d. Ressonância magnética.
- e. Exérese de ductos principais.

**3. Qual é a classificação pelo sistema BI-RADS® do nódulo desta paciente?**

- a. 0.
- b. 5.
- c. 2.
- d. 6.
- e. 4.

## Mastite | CASO 84

Fernanda Barbosa Coelho Rocha

José Roberto Morales Piato

José Roberto Filassi

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

S.A.S., 32 anos de idade, branca, solteira, desempregada, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Inflamação em aréola e mamilo esquerdos há 15 dias.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente com queixa de processo inflamatório em complexo areolopapilar da mama esquerda há aproximadamente 15 dias, com presença de dor, hiperemia e aumento de calor local. Nega febre ou alteração de estado geral. Refere ter apresentado três episódios semelhantes anteriormente: dois foram tratados com antibioticoterapia, e o outro obteve melhora parcial espontânea.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças associadas. Tabagista há 10 anos (20 cigarros/dia).

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade e ciclos menstruais regulares.



**Antecedentes obstétricos** Duas gestações (dois partos normais). Primeiro filho aos 23 anos de idade. Amamentou por mais de 1 ano.

**Métodos anticoncepcionais** Anticoncepcional hormonal oral, uso regular.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,62 m.
- Peso: 62 kg.
- IMC: 23,6 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, com discreta ptose (Figura 1). Presença de hiperemia na mama esquerda, em complexo areolopapilar e periareolar, acompanhada de aumento de calor local. Sem alterações palpáveis. Expressão negativa bilateralmente. Mama direita sem alteração.
- Axilas sem linfonodos palpáveis bilateralmente.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Sorologias para HIV e hepatites B e C: Negativas.
- Hemograma: Anemia discreta, sem leucocitose.

### De imagem

Ultrassonografia mamária: Presença de discreta coleção periareolar em quadrante superolateral de mama esquerda, medindo 1,2 × 1,3 × 1,4 cm, sugestiva de abscesso. Ausên-



**Figura 1** Exame físico (inspeção mamária). Ⓔ

cia de qualquer outra alteração suspeita. Tal imagem apresentou drenagem espontânea após o exame, com saída de pequena quantidade de secreção purulenta por orifício na transição entre a aréola e a pele.

### **HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

- Abscesso periareolar recidivante.
- Mastite por ectasia ductal.

### **TRATAMENTO**

Foi estabelecido diagnóstico de abscesso periareolar recidivante. Orientou-se à paciente a cessação do tabagismo. Instituído tratamento com antibioticoterapia, com metronidazol, 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 10 dias, associado a anti-inflamatório não hormonal.

A paciente apresentou melhora dos sintomas inflamatórios, mas evoluiu com presença de fístula periareolar, a despeito do tratamento.

### **ACOMPANHAMENTO**

Após a completa resolução do quadro infeccioso, a paciente foi, então, submetida a procedimento cirúrgico, com setorectomia e papilectomia parcial. Evoluiu com remissão completa do quadro.

Ficou sob seguimento durante 6 meses no Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HC-FMUSP, sem sinais de recidiva até essa data.

### **COMENTÁRIOS**

#### **Abscesso periareolar recidivante**

O abscesso periareolar recidivante constitui processo inflamatório da porção central da mama, sem relação com a lactação, que apresenta evolução crônica e pode progredir com formação de fístula. É uma patologia benigna e que não eleva o risco de carcinoma da mama. Quando existe contaminação bacteriana, a principal flora observada é representada por germes anaeróbios.

Ocorre em mulheres jovens, na pré-menopausa, principalmente na faixa etária dos 30 a 40 anos. Aproximadamente 70% das pacientes têm antecedente de quadro semelhante prévio e 90% são tabagistas. A condição socioeconômica precária associada ao tabagismo são fatores determinantes do abscesso periareolar recidivante. Componentes do tabaco atuam no epitélio do ducto terminal, iniciando o processo de metaplasia escamosa reacional. A patogênese do abscesso periareolar recidivante decorre do processo de alteração do epitélio que reveste o ducto e é denominada metaplasia escamosa dos ductos terminais. Na metaplasia, o tecido epitelial colunar é substituído por tecido pavimentoso. A fístula periareolar, que muitas vezes acompanha o quadro, decorre da



oclusão da luz do ducto por um tampão de queratina, acarretando aumento da pressão intraluminal e drenagem do conteúdo acumulado para a pele.

O quadro clínico apresenta surtos recidivantes de área de inflamação, com presença de dor periareolar, hiperemia e aumento de calor local. Pode ocorrer, também, endurecimento retroareolar ou até retração do complexo areolopapilar. A formação de abscesso superficial é frequente. A repetição dos surtos pode determinar o aparecimento de fístula, a qual também evolui em surtos, com fases de fechamento espontâneo.

O tratamento do abscesso periareolar recidivante varia conforme a fase evolutiva do quadro. Na fase aguda, o tratamento é clínico e baseia-se na prescrição de antibiótica e anti-inflamatórios não hormonais. Preconiza-se o uso de metronidazol na dose de 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 7 a 10 dias. Na presença de abscesso que necessite de drenagem, esta deve ser acompanhada de uma biópsia de tecido periférico, visando a descartar uma possível lesão tumoral.

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos de recidiva e deve ser realizado após o tratamento da fase aguda para diminuir o risco de complicações pós-operatórias, como infecção ou deiscência. Entre as diversas técnicas, preconiza-se a setorectomia com papilectomia parcial, com retirada do ducto envolvido no processo e porção parcial da papila, já que apresenta menores índices de recidiva (em torno de 10%).

### **Mastite por ectasia ductal**

A mastite por ectasia ductal constitui o principal diagnóstico diferencial com o abscesso periareolar recidivante. É definida por processo inflamatório crônico, acompanhado de dilatação dos ductos principais, com consequente ectasia. Ocorre, principalmente, em pacientes multíparas, na faixa etária entre 50 e 60 anos.

O quadro clínico é caracterizado por presença de fluxo papilar unilateral, de aspecto viscoso, espesso e de coloração amarelada, podendo, às vezes, ser purulento. Prurido e sensação de queimação papilar podem acompanhar o quadro. A retração papilar nesses casos não é incomum.

O tratamento envolve a prescrição de antibioterapia. Em casos de recidiva, a ressecção eletiva dos ductos terminais deve ser programada para 2 a 4 semanas após a resolução do processo infeccioso. A cirurgia, baseada em modificações da técnica original de Hadfield, consiste em uma incisão circumareolar, dissecação e reconhecimento dos ductos dilatados, e secção individual na base da aréola.

### **Mastite puerperal**

A mastite puerperal ou lactacional difere do abscesso lactacional pela evolução e pelo tipo de tratamento instituído. A mastite é uma área potencialmente infectada do tecido mamário, acompanhada de dor, eritema, aumento da temperatura local e febre. A inci-

dência da mastite puerperal varia amplamente de acordo com levantamentos estatísticos, em 3 a 75% das puérperas que amamentam.

A patogênese da mastite puerperal decorre de más condições de higiene local ou pela transmissão pelo neonato, durante a sucção, de bactérias da flora oral. Os agentes mais comuns são o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis* e o *Streptococcus*. As bactérias penetram pelos ductos lactíferos, encontrando um meio de cultura ideal de crescimento, representado pela estase do colostro ou lactose do leite. A manutenção da amamentação, na vigência da mastite, pode diminuir a formação de abscesso, uma vez que elimina a estase láctea e, assim, o meio de cultura. A mastite, entretanto, pode evoluir para um quadro de abscesso, dependendo da terapêutica instituída, bem como das condições imunológicas da paciente.

O tratamento do abscesso lactacional inclui a prescrição de antibioticoterapia e, de alguma forma, de drenagem, seja por meio de incisão cirúrgica ou por punção percutânea com agulha grossa guiada por ultrassonografia. O conteúdo drenado, ou aspirado, deve ser encaminhado para exame de cultura com antibiograma, visando à pesquisa de flora aeróbia e anaeróbia. Todavia, antibioticoterapia de amplo espectro é prescrita antes dos resultados, limitando-se aos medicamentos permitidos na lactação. A bactéria que coloniza o leite não tem efeitos deletérios ao neonato, sendo permitida e incentivada a manutenção da amamentação após a drenagem cirúrgica, respeitando-se, evidentemente, as condições locais da drenagem e sua proximidade do complexo areolopapilar.

### **Mastite periférica não puerperal**

Normalmente, esta mastite é acompanhada de abscesso, de etiogênese, em geral, desconhecida, mas associada a situações de debilidade do sistema autoimune, como diabetes, quimioterapia, corticoterapia, infecção pelo HIV ou transplantadas. A condição pode ser agravada se a paciente tiver histórico de tabagismo. Os agentes mais comuns são o *Staphylococcus* coagulase-negativo e os anaeróbios. O tratamento consiste em drenagem cirúrgica ou por punção percutânea e na instituição de antibióticos de espectro para as bactérias referidas.

### **Mastites pouco comuns**

#### ***Mastite tuberculosa***

Deve ser suspeitada em pacientes com abscesso e/ou múltiplas fístulas periféricas, com histórico pessoal ou familiar de tratamento para tuberculose. A cultura com antibiograma, em meios não específicos, pode levar ao crescimento unicamente de bactérias de colonização da pele. A biópsia revela presença de granulomas caseosos e, muitas vezes, deve-se instituir uma terapêutica específica, com base nos antecedentes pessoais, no quadro clínico e no laudo histológico, sem isolar o bacilo álcool-ácido resistente.



***Mastite lobular granulomatosa***

É uma condição autoimune, que acomete pacientes jovens, determinando o aparecimento de múltiplos abscessos, e a biópsia, diferentemente da mastite tuberculosa, revela a presença de granulomas sem áreas caseosas. O quadro tende à resolução espontânea, com recorrências que são minimizadas com corticoterapia.

***Mastite oleogranulomatosa***

Decorre da injeção mamária, clandestina, com finalidade estética, de soluções de parafina ou silicone, visando ao preenchimento e à definição de contornos mamários. Os sílicomas ou parafinomas, quando localizados, podem ser apenas excisados, mas, normalmente, os quadros se distribuem por todo o parênquima mamário e pela axila, sendo a mastectomia com preservação de pele o tratamento indicado.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Almasad JK. Mammary duct fistulae: classification and management. *ANZ J Surg* 2006; 276:149-52.
2. Barros ACS, Carvalho FM, Souza AZ, Pinotti JA. Processos inflamatórios crônicos do complexo areolopapilar: fisiopatologia e princípios terapêuticos. *Rev Bras Mastol* 1993; 3:15.
3. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg* 2007; 31:1677-81.
4. Deshpande W. Mastitis. *Community Pract* 2007; 80:44-5.
5. Foxman B, D'Arcy H. Lactation Mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155:103-14.
6. Wambach KA. Lactation mastitis: a descriptive study of the experience. *J Hum Lact* 2003; 19:24-34.

## Questões

**1. Com relação à fisiopatologia do abscesso periareolar recidivante, assinale a alternativa incorreta:**

- a. O mecanismo desencadeador do processo é uma alteração do epitélio que reveste o ducto, denominado metaplasia.
- b. Na metaplasia, o tecido epitelial colunar é substituído por tecido pavimentoso.
- c. A dilatação de alguns ductos terminais, geralmente de 3 a 5, representa o principal fator determinante do quadro.
- d. Muitas vezes, ocorre oclusão da luz do ducto por um tampão de queratina, acarretando aumento da pressão intraluminal e drenagem do conteúdo acumulado para a pele (fístula).
- e. A condição socioeconômica baixa e o tabagismo são fatores que influenciam o abscesso periareolar recidivante.

**2. Qual das alternativas abaixo não está relacionada ao quadro clínico do abscesso periareolar recidivante?**

- a. Hiperemia do complexo areolopapilar.
- b. Dor periareolar.
- c. Retração de papila.
- d. Fluxo papilar bilateral, de aspeto viscoso.
- e. Endurecimento retroareolar.

**3. Estão relacionados ao abscesso periareolar recidivante, exceto:**

- a. Mulheres jovens.
- b. Etilismo.
- c. Tabagismo.
- d. Condições socioeconômicas precárias.
- e. Fístula periareolar.





## Dor Mamária | CASO 85

Bruno Salvador Sobreira Lima

Guilherme Novita Garcia

José Roberto Morales Piato

### IDENTIFICAÇÃO

A.D.L., 45 anos de idade, branca, operadora de caixa, natural da Minas Gerais, residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente com queixa de dor em mama esquerda por, aproximadamente, 3 meses.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que apresentava mastalgia em período pré-menstrual, mas que este cessava após a menstruação. Quadro de dor mamária à esquerda presente por 3 meses, de intensidade moderada a forte, independentemente do ciclo menstrual, limitava suas atividades diárias. Localiza-se, principalmente, em quadrante superolateral de mama esquerda.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Alérgica a diclofenaco. Apendicectomia realizada em 1990.

**Antecedentes familiares** Sem antecedentes de câncer na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade com ciclos menstruais regulares.



**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 15 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Três gestações e três partos.

**Métodos anticoncepcionais** Laqueadura.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 120 × 80 mmHg.
- Altura: 1,63 m.
- Peso: 85 kg.
- IMC: 31,99 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas sem alterações palpáveis; ausência de fluxo papilar.
- Axilas e fossas supraclaviculares sem linfonodos palpáveis.
- Palpação de arcos costais e articulação costochondral não dolorosas.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Mamografia*

- Mamografia de rastreamento.
- Composição mamária: Densidades fibroglandulares esparsas.
- Calcificações de aspecto benigno bilateralmente.
- Não se observam nódulos, calcificações suspeitas ou distorções arquiteturais.
- Conclusão: Achados mamográficos benignos (BI-RADS® 2).

#### *Ultrassonografia de mamas*

- Não se observam formações sólidas ou císticas bilateralmente, apenas tecido fibroglandular de aspecto preservado. Linfonodos axilares de aspecto habitual.
- Conclusão: Achados negativos para malignidade (BI-RADS® 1).

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Mastalgia.
- Dor osteomuscular.
- Fibromialgia.
- Nevralgia.

**Diagnóstico etiológico**

- Mastalgia acíclica.

**TRATAMENTO**

Foi dada orientação verbal para mostrar que a dor mamária não representa diagnóstico de câncer de mama e, assim, diminuir a ansiedade da paciente. Indicou-se, também, o uso de sutiã esportivo, que proporciona um suporte maior para as mamas. O tratamento medicamentoso está reservado somente aos casos mais graves, persistentes e refratários à terapêutica convencional. A mastalgia é uma alteração mamária benigna e seu alívio depende de um diálogo esclarecedor entre o médico e a paciente, a fim de se optar pela melhor conduta terapêutica.

**COMENTÁRIOS**

A dor mamária é um dos principais motivos para a busca de assistência médica, por associação do sintoma com o câncer de mama. A simples afirmação de que mastalgia não significa ter câncer geralmente melhoram em 86% as queixas das pacientes que apresentam dor moderada e em 52% as queixas daquelas com dor intensa. A mastalgia, ou mastodínea, tem uma história natural de remissão e recaída, e sua resposta ao tratamento com placebo é significativa, chegando a 40%. Trata-se de um sintoma bastante comum, que afeta cerca de 70% das mulheres durante a vida. Fato que é bem mais raro em mulheres asiáticas, atingindo cerca de 5% de sua população. A dor tem variados graus de intensidade e, em alguns casos, pode interferir negativamente na qualidade de vida das pacientes, como faltas no trabalho e dificuldade para dormir. A mastalgia pode ser bilateral, em apenas uma mama ou em apenas parte de uma mama, podendo irradiar para a axila e para o braço.

**Etiologia e fisiopatologia**

A etiologia da mastalgia ainda não é bem compreendida. Apesar da associação com o ciclo menstrual, não foi estabelecida nenhuma relação entre os níveis séricos de estrogênio, progesterona e prolactina e a dor mamária. Ela ainda pode aparecer na menopausa, período em que os níveis hormonais sexuais encontram-se mais baixos. Também não foram demonstradas alterações histológicas em mulheres com mastalgia. Há evidências de correlação positiva entre o diâmetro dos ductos e a intensidade da dor mamária, sugerindo uma relação entre ectasia ductal e mastalgia. Aspectos psicológicos também podem estar envolvidos na gênese da dor, como pacientes com cancerofobia ou com familiares próximos portadores de câncer. A mastalgia pode ser classificada em cíclica, acíclica e dor de origem extramamária (parede torácica). Vale lembrar, porém, que a mastalgia raramente está associada ao câncer de mama como sintoma isolado.



**História clínica**

Na anamnese, atentar para as características da dor, como tipo, duração (quantos dias por mês), localização, intensidade, relação com período menstrual e interferências nas atividades rotineiras. Investigar se há irradiação para outros sítios. Pesquisar antecedentes pessoais e familiares de câncer de mama, comorbidades e antecedentes cirúrgicos; anticoncepcionais orais podem aumentar a sensibilidade mamária e o uso de terapia hormonal na pós-menopausa. Avaliar distúrbios psicológicos e outras dores de origem psicossomática, como a fibromialgia. A ocorrência de dor de forte intensidade por, pelo menos, 6 meses com duração de 7 dias ou mais é considerada a forma grave da mastalgia. O impacto nas atividades diárias pode ser um elemento auxiliar na classificação da mastalgia, como o número de faltas ao trabalho ou a dificuldade para dormir.

**Exame físico**

Proceder o exame de rotina de mamas; inspeção estática e dinâmica com a paciente sentada; solicitar que a paciente deite-se e avaliar delicadamente as mamas, atentando-se para os pontos dolorosos, seguidos da expressão do mamilo para avaliar possível fluxo papilar; examinar axilas e fossas infra e supraclaviculares; não esquecer de realizar a palpação de espaços intercostais e articulação costoesternal, que, às vezes, podem ser fonte de dor mamária (neurite intercostal e síndrome de Tietze – osteocondrite).

**Exames complementares**

Os exames de imagem são fundamentais na investigação das doenças mamárias. O rastreamento de câncer de mama é indicado a partir dos 40 anos de idade, devendo ser realizado um exame inicial aos 35 anos. A ultrassonografia fica reservada às pacientes que apresentarem nódulos, àquelas pacientes jovens com alta densidade mamária (o que dificulta a visualização do parênquima na mamografia), ou mesmo para diferenciação entre nódulos sólidos e cistos. Também pode-se recorrer à ressonância magnética das mamas, principalmente naquelas pacientes que apresentarem alto risco de câncer de mama. A negatividade no resultado de um exame em uma paciente com dor mamária é capaz de mostrar que não há alterações e isso poderá tranquilizá-la. No caso de haver nódulos, dependendo do grau de suspeição de acordo com o sistema BI-RADS®, deve-se executar a biópsia com agulha grossa, que proporciona um método diagnóstico mais acurado que a punção por agulha fina. No caso específico da mastalgia, os exames de imagem têm pouca validade, a não ser naquelas pacientes com critérios de rastreamento ou quando há lesões focais.

**Diagnósticos diferenciais**

Os principais diagnósticos diferenciais são:

- Síndrome de Mondor: Distúrbio raro que pode causar dor mamária; tromboflebite superficial da veia toracoepigástrica ou tributária, causando congestão local e dor.

- Neurite intercostal: Inflamação dos nervos intercostais.
- Síndrome de Tietze: Inflamação da articulação costochondral, junto ao esterno.
- Dor osteomuscular.
- Trauma.
- Abscessos.

### Tratamento

O tratamento baseado na orientação verbal se mostrou eficaz em cerca de 70% das mulheres que apresentaram mastalgia, sendo 85% nos casos leves, 70% nos moderados e 52% nos graves, segundo o estudo de Barros et al. Também se mostrou ainda mais efetivo nas pacientes em que os sintomas eram mais intensos no período pré-menstrual.

A realização de exames de imagem que mostram não haver alterações promove um reforço positivo, assegurando à mulher a não relação entre dor e câncer.

O uso de sutiã esportivo (“top”), que fornece maior apoio às mamas, se mostrou efetivo no alívio da mastalgia cíclica e acíclica.

A suspensão de cafeína e dieta hipogordurosa não mostrou grande benefício para a redução da dor, assim como o uso de diuréticos, que, supostamente, reduziria a dor ocasionada pela retenção hídrica da fase lútea.

O uso de vitaminas E e B6 também não demonstrou vantagem quando comparado ao uso do placebo, assim como do ácido gamalinoleico, apesar de serem prescritos por vários médicos para tratamento inicial de mastalgia, por apresentarem poucos efeitos colaterais.

Cremes à base de progesterona e anti-inflamatórios tópicos podem ser considerados para o tratamento de mastalgia localizada, com efeitos colaterais mínimos.

O danazol é um esteroide androgênico que proporciona alívio da dor em cerca de 90% dos casos, entretanto, promove diversos efeitos colaterais, como depressão, cefaleia, irregularidade menstrual e náuseas, muitas vezes levando à sua suspensão.

A bromoergocriptina é um medicamento eficaz com custo razoável, mas, infelizmente, seus efeitos colaterais (hipotensão postural, cefaleia e náuseas) dificultam seu uso.

O tamoxifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio, mostrou-se bastante eficaz no tratamento da dor mamária. Deve ser utilizado na dose de 10 mg/dia por 3 meses, podendo ser estendido por mais 3 meses em dias alternados. Seus efeitos colaterais (com uso prolongado) incluem fogachos, secura vaginal, ganho de peso e osteoporose. Em pacientes refratárias, pode-se utilizar a dose de 20 mg/dia.

O análogo de GnRH (goserrelina) na dose de 3,6 mg/mês, subcutânea, apresenta-se como a medicação mais eficaz das mastalgias severas e refratárias. No entanto, os efeitos colaterais são intensos, como alterações menstruais, cefaleia, náusea, depressão, secura vaginal, perda de libido e redução de massa óssea. A indicação desse tipo de medicamento é muito restrita.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1):126-32.
2. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 1999; 5(3):162-5.
3. Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH, Zaat JO, Mali WP. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998; 317(7171):1492-5.
4. Mansel R, Webster DJ, Sweetland H. *Benign Disorders and Diseases of the Breast*. 3.ed. London: Saunders, 2009.
5. Menke C, Biazús J, Xavier N, Cavalheiro J, Rabin E, Bittelbrunn A et al. Alterações funcionais benignas da mama. In: Artmed (ed.). *Rotinas em Mastologia*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
6. Peters F, Diemer P, Mecks O, Behnken L. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol* 2003; 101:54-60.
7. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(3):353-72.
8. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007; 16(5):503-12.

## Questões

**1. Qual o diagnóstico provável do caso descrito?**

- a. Abscesso.
- b. Câncer de mama.
- c. Síndrome de Mondor.
- d. Mastalgia acíclica.
- e. Herpes-zóster.

**2. Qual exame é mais adequado na avaliação de dor mamária?**

- a. Ressonância magnética.
- b. Dosagem hormonal.
- c. *Core biopsy*.
- d. Mamotomia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Qual é o tratamento inicial mais aceito para mastalgia?**

- a. Vitamina E.
- b. Orientação verbal.
- c. Mastectomia.
- d. Tamoxifeno.
- e. Análogo de GnRH.





## Nódulo Mamário | CASO 86

Carlos Alberto Ruiz  
Jonathan Yugo Maesaka  
José Roberto Filassi  
Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

N.M.T.P., 35 anos de idade, branca, solteira, desenhista, residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Nódulo em mama direita palpável por 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere identificação do nódulo durante o banho há 6 meses. Relata que, desde sua identificação, este apresentou crescimento, ainda que lento. Nega algias associadas e quadros prévios semelhantes.

Apresenta intensa ansiedade com a presença do nódulo, porque “tem amigas que apresentaram nódulos mamários e algumas tiveram que operá-los”.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega comorbidades. Cirurgia oftalmológica refrativa há 2 anos, sem intercorrências. Desconhece alergias.

**Antecedentes familiares** Nega antecedentes familiares de câncer.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade, com ciclos regulares a cada 28 dias, com duração de 3 dias, sem alterações de fluxo menstrual.



**Antecedentes sexuais** Vida sexual ativa desde os 17 anos de idade, sem queixas associadas.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG).

## EXAME FÍSICO


### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril, eupneica.
- PA: 110 × 76 mmHg.
- Altura: 1,70 m.
- Peso: 60 kg.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, simétricas; sem alterações cutâneas evidentes, sem abaulamentos ou retrações visíveis (tanto na inspeção estática quanto na dinâmica).
- Palpação: Nódulo de 2,5 cm palpável em quadrante superolateral (1 a 2 horas) da mama direita (Figura 1); móvel e fibroelástico, distando 4 cm da papila, não aderido a pele nem a planos profundos. Mama esquerda sem alterações palpáveis. Sem descarga papilar à expressão.
- Sem linfonodomegalias axilares palpáveis.



**Figura 1** Área hachurada do nódulo mamário em quadrante superolateral à direita (1 a 2 horas). 

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

#### *Biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia*

- Resultado anatomopatológico: Tumor *phyllodes* (TP) benigno.

### De imagem

#### *Mamografia*

- Nódulo hiperdenso, de contornos regulares, localizado em quadrante superolateral de mama direita, sem microcalcificações associadas (BI-RADS® 0).

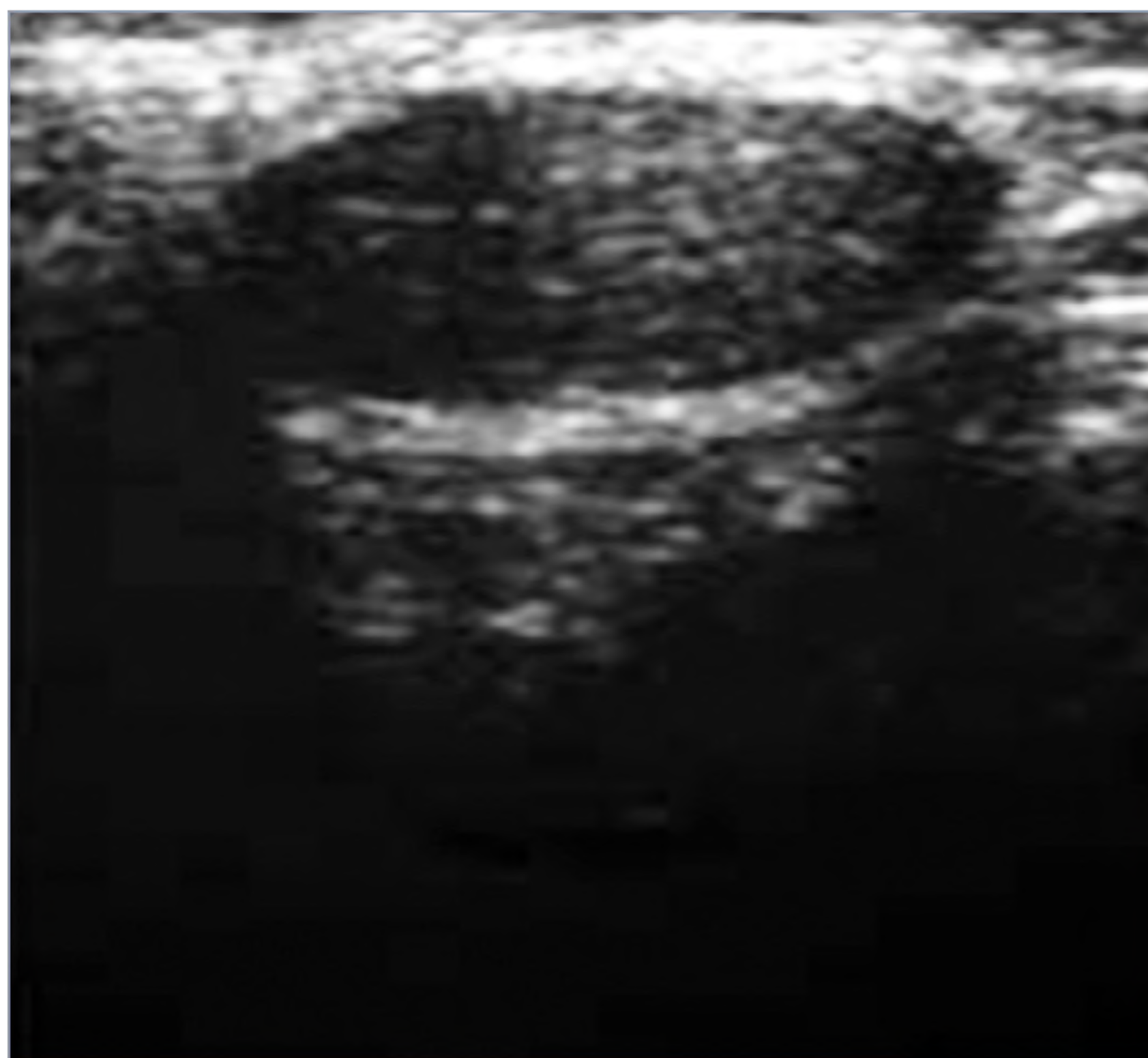
#### *Ultrassonografia*

Nódulo hipoeecogênico, oval e circunscrito, paralelo à pele, de contornos regulares (Figura 2), sem vascularização ao Doppler, sem efeito acústico posterior, localizado no quadrante superolateral (2 horas) da mama direita, medindo  $2,1 \times 0,9 \times 1,4$  cm, distando 3,8 cm da papila e 0,9 cm da pele.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Nódulo palpável de mama direita.



**Figura 2** Imagem ultrassonográfica do nódulo mamário.



**Diagnóstico etiológico**

- Tumor *phyllodes*.
- Fibroadenoma.
- Neoplasia maligna.

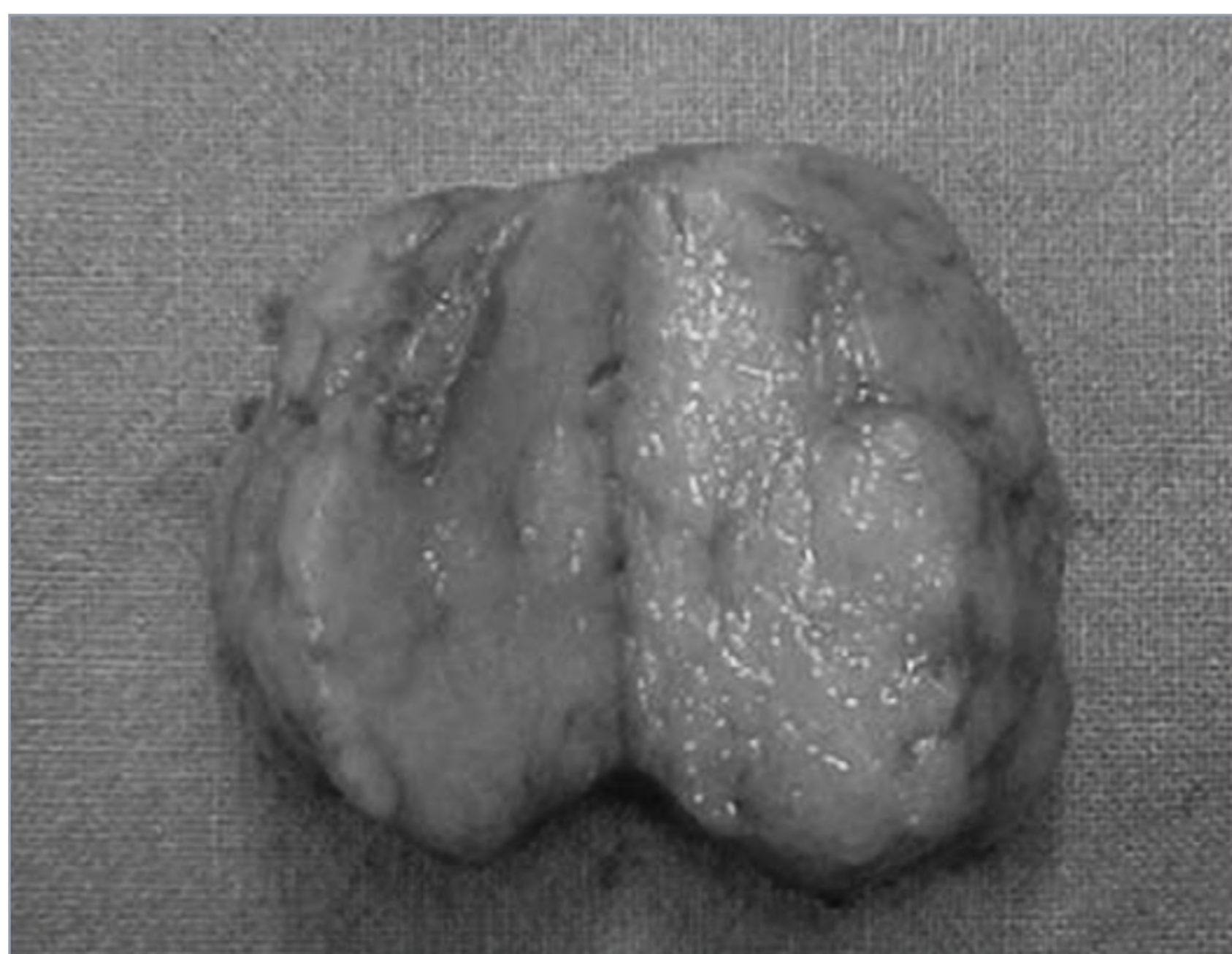
**TRATAMENTO**

- A paciente foi submetida à nodulectomia de mama direita, com margens, por meio de acesso periareolar. Evoluiu bem, sem intercorrências.
- Resultado final da peça cirúrgica: TP benigno de mama direita, com margens livres (Figura 3).
- Após 1 ano do tratamento, a paciente não apresentou sintoma associado à afecção. Em seguimento, fazendo exame físico anual.

**COMENTÁRIOS****Conceito e incidência**

Nódulos de mama são uma queixa comum de busca ao médico, sendo que a maior parte deles é benigna em sua natureza. A abordagem inicial do nódulo mamário, visando a diferenciar as diversas etiologias de nódulos, é de fundamental importância, uma vez que possibilita a terapêutica e o seguimento corretos.

É descrita na literatura a abordagem pelo teste tríplice, o qual preconiza que a combinação de exame físico, exame de imagem e punção aspirativa por agulha fina possui grande capacidade para caracterizar uma lesão.



**Figura 3** Peça cirúrgica após nodulectomia em mama direita. 

Sabe-se que, quando concordante para benignidade, ou seja, quando há caracterização benigna nas três avaliações, a acurácia é de 99%, possibilitando o seguimento clínico da paciente.

Para a paciente em questão, a apresentação associada ao crescimento do nódulo indicou a realização da biópsia percutânea, visando ao diagnóstico histológico da lesão.

### **Etiopatogenia**

O TP da mama é uma lesão fibroepitelial pouco frequente. Trata-se de uma lesão de crescimento rápido, com características imagenológicas semelhantes ao fibroadenoma (lesão mamária benigna mais frequente). Corresponde a 0,3 a 0,5% dos tumores de mama em mulheres e pode acometer todas as faixas etárias, mais comum em pacientes de 35 a 55 anos de idade. Possui uma grande variedade de apresentações e, por isso, é classificado em subtipos: TP benigno, *borderline* e maligno, a depender de suas características histopatológicas. Essa classificação visa a predizer o risco de recidiva local, bem como de doença à distância.

O TP benigno possui comportamento semelhante ao fibroadenoma. Já o TP maligno pode se apresentar como sarcoma, de maneira agressiva e com possibilidade de invasão de outras estruturas adjacentes.

### **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial do TP é o fibroadenoma, o qual possui comportamento mais indolente e com menor taxa de crescimento, porém, com as mesmas características ao exame ultrassonográfico e de mamografia; e o fibroadenoma juvenil, que acomete principalmente pacientes adolescentes, apresenta crescimento expressivo, em especial após atingir grandes dimensões.

### **Tratamento**

O tratamento do TP é fundamentalmente cirúrgico, com exérese da lesão e retirada de margens cirúrgicas. Recomenda-se, ao menos, 1 cm de margem cirúrgica, a qual está associada à menor taxa de recidiva local. Em pacientes com diagnóstico de TP *borderline* ou maligno, pode-se indicar tratamento adjuvante com radioterapia. A quimioterapia deve ser reservada para casos específicos, em geral, com apresentação associada de metástases.

### **Prognóstico**

O prognóstico da paciente difere de acordo com o subtipo em questão. Pacientes com TP benigno e exérese adequada da lesão possuem taxas de recorrência de cerca de 20%, sendo, então, indicada nova exérese da lesão. Já pacientes com TP *borderline* ou maligno possuem taxas elevadas de recorrência da lesão e diferem muito de acordo com o tratamento aplicado e o grau de acometimento no momento da terapêutica.



As pacientes devem ser acompanhadas com exame físico e de imagem inicialmente semestrais, podendo, no futuro, receber tratamento semelhante ao da população geral.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006; 192(2):141-7.
2. Boff RA, Wisintainter F, Amorim G. Tumor filóides. In: Boff RA (ed.). *Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia*. 2.ed. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2008.
3. Calhoun KE, Lawton TJ, Kim JN, Lehman CD, Anderson BO. Phyllodes tumors. In: Harris J, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M (eds.). *Diseases of the breast*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. Rosen PP. Papilloma and related breast tumors. In: Rosen PP (ed.). *Rosen's Breast Pathology*. 2.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
5. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM. Breast disease. In: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG (eds.). *Williams Gynecology*. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

## Questões

### 1. Qual das alternativas apresenta fator de risco conhecido ao TP?

- a. Uso de contraceptivo oral combinado.
- b. Uso de contraceptivo de progesterona exclusiva.
- c. Gestação.
- d. Cirurgia mamária prévia, incluindo cirurgia estética.
- e. Mutação de p53.

### 2. Quanto à abordagem axilar da paciente com diagnóstico de TP:

- a. Está indicado esvaziamento axilar no TP maligno, por se tratar de doença grave e de rápida progressão.
- b. Está indicada realização de biópsia de linfonodo sentinela em todos os subtipos de TP, como ocorre no tratamento em pacientes com carcinoma de mama.
- c. A realização do esvaziamento axilar está condicionada às dimensões do TP, uma vez que tumores maiores que 5 cm já contraindicariam realização de biópsia de linfonodo sentinela.
- d. A paciente com diagnóstico de TP não possui indicação para abordagem axilar, exceto quando apresenta adenopatia macroscópica no intraoperatório.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Todo fibroadenoma deve ser excisado?

- a. Sim, pois pode evoluir para câncer de mama.
- b. Sim, pois sua tendência é crescer ininterruptamente.
- c. Sim, pois não se deve seguir nódulo nenhum na mama.
- d. Não, pois o comportamento do fibroadenoma é indolente e pode ser seguido por exame clínico e imagenológico.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





# Diagnóstico de Lesões Mamárias Não Palpáveis | CASO 87

Camila Fernanda Antunes Castanho Cavaleiro de Macêdo

Ana Paula Torres Cardoso

Marcos Desidério Ricci

José Roberto Filassi

## IDENTIFICAÇÃO

A.V., 58 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural e residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Assintomática. Refere alteração em exame de mamografia de rastreamento.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente realizou mamografia de rastreamento em mutirão. Sem queixas mamárias. A primeira mamografia foi feita em 2007 e foi considerada normal pelo médico da Unidade Básica de Saúde (não porta o exame).

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Mamoplastia redutora bilateral em 1989. Perineoplastia em 1990. Cirurgia em joelho esquerdo por alterações em menisco e em ligamentos em 2002. Diabetes melito, em uso de metformina, 850 mg/dia.

**Antecedentes familiares** Nega casos de câncer de mama ou ovário na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 14 anos e menopausa aos 42 anos de idade. Nega terapia hormonal.



**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 18 anos de idade, com parceiro único.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações, dois partos, nenhum aborto. Partos normais e a termo. Primeiro parto aos 20 anos de idade. Nega amamentação.

**Métodos anticoncepcionais** Laqueadura tubária aos 30 anos de idade.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 127 × 84 mmHg.
- Altura: 1,58 m.
- Peso: 67 kg.
- IMC: 26,8 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, ptóticas, sem alterações de pele. Complexo areolopapilar (CAP) preservado bilateralmente, sem fluxo. Sem alterações mamárias palpáveis bilateralmente. Axilas e fossas supraclaviculares sem linfonodos palpáveis.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Mamografia (Figuras 1 e 2)*

- Composição mamária: Densidades fibroglandulares esparsas.
- Assimetria focal no quadrante superolateral da mama esquerda, que não se mantém à compressão localizada.
- Calcificações amorfas em região retroareolar profunda em mama direita.
- Calcificação de aspecto benigno bilateral.
- Rearranjo arquitetural bilateral compatível com mamoplastia.
- Não se observam nódulos.

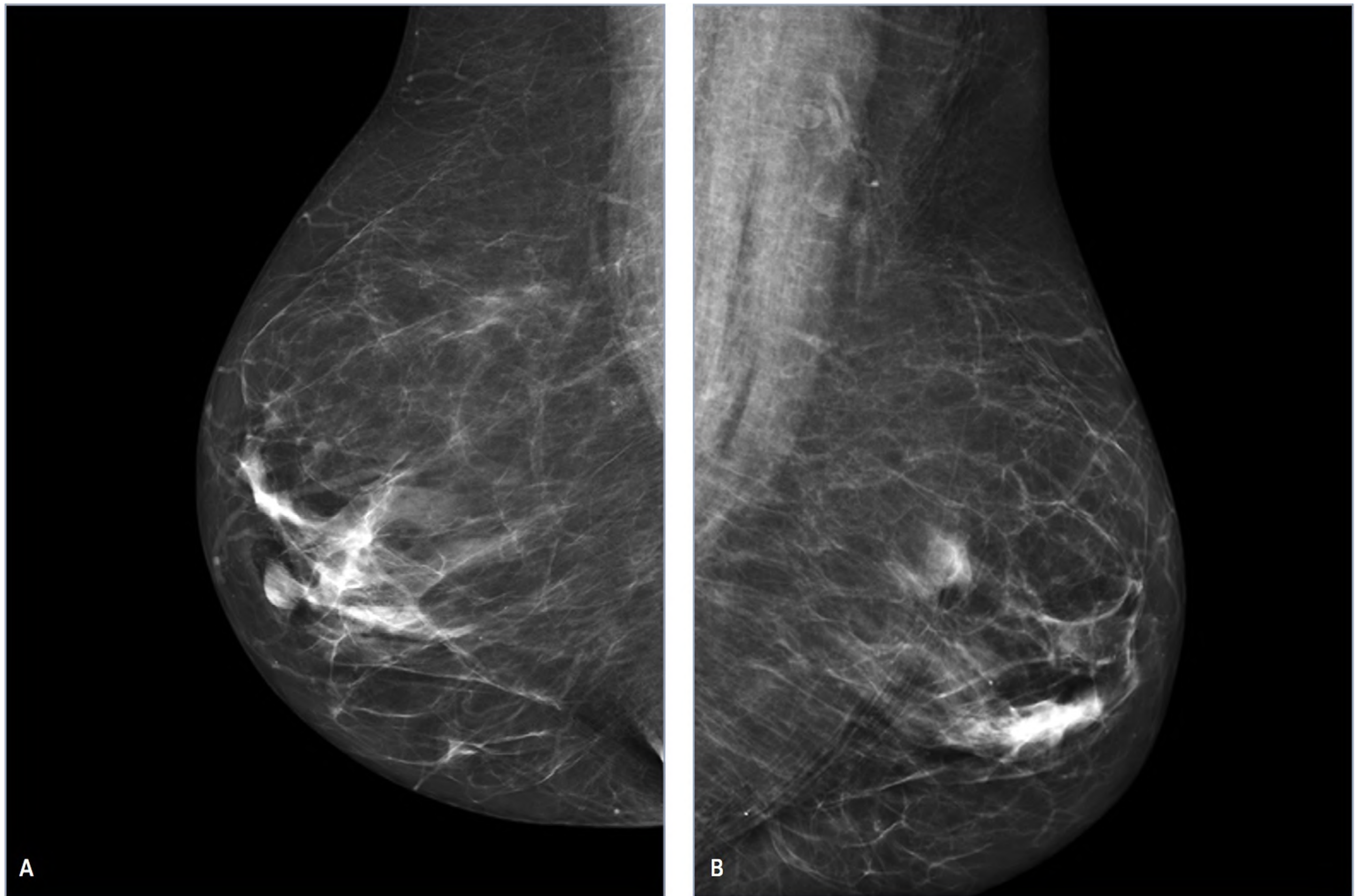
**Conclusão** Achados mamográficos suspeitos para malignidade (BI-RADS® 4).

**Recomendações** Necessário estudo cito/anatomopatológico das calcificações agrupadas na mama direita.

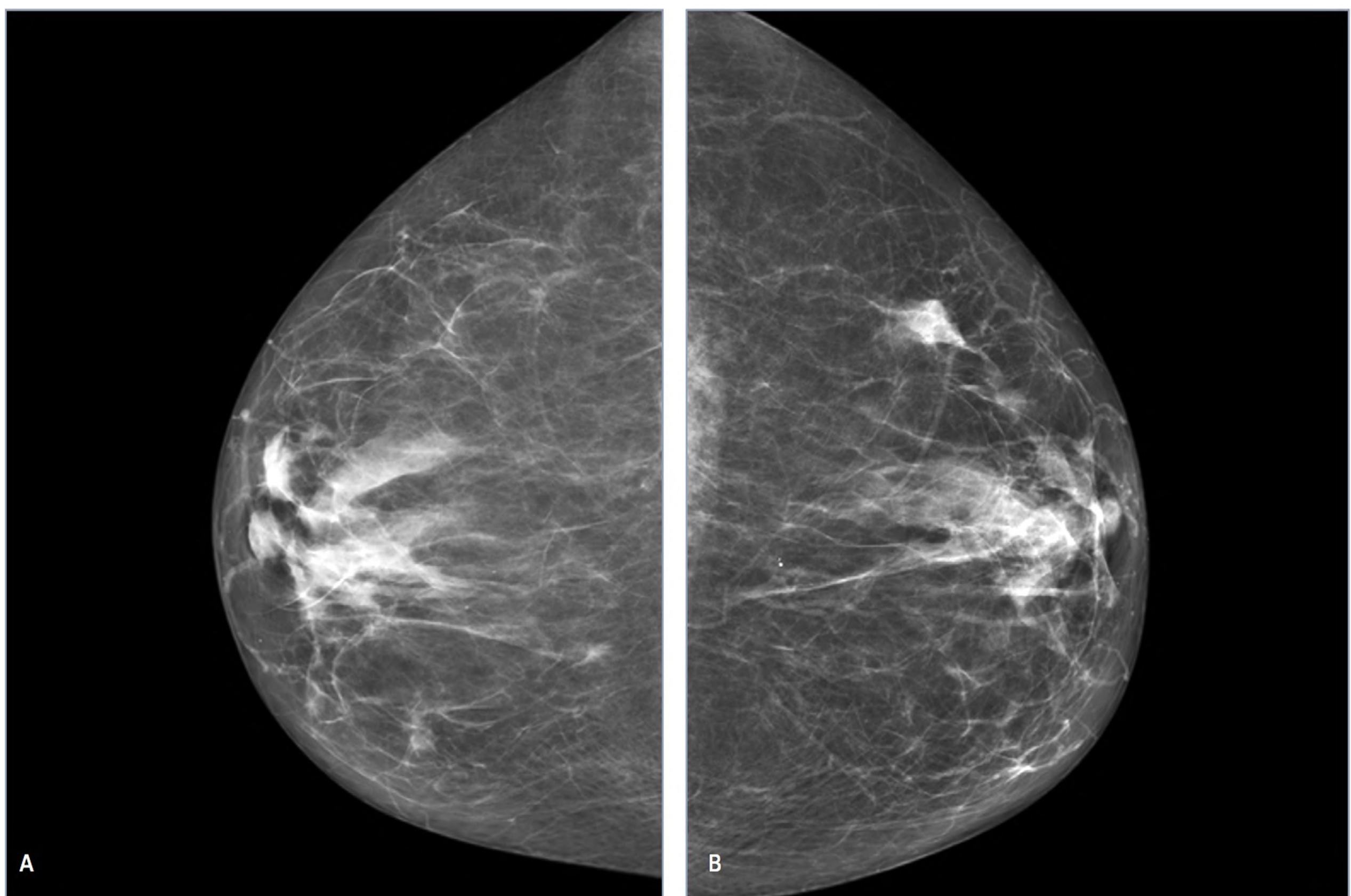
## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Carcinoma invasivo de mama.
- Carcinoma ductal *in situ* de mama.
- Hiperplasia ductal atípica.





**Figura 1** Mamografia bilateral em incidência mediolateral oblíqua.



**Figura 2** Mamografia bilateral em incidência craniocoidal.



- Calcificações distróficas secundárias à manipulação cirúrgica prévia (mamoplastia).
- Outras causas de calcificações de mama, sem significado patológico (calcificações em leite de cálcio, p. ex.).

Após avaliação clínica e de exame de imagem, foi solicitada biópsia assistida a vácuo (mamotomia) das calcificações amorfas de mama direita, guiada por mamografia. Foram retirados doze fragmentos, dos quais três continham calcificações. Em razão da presença de calcificações residuais no sítio da biópsia, não foi colocado clipe metálico de mamotomia. O procedimento foi realizado sem intercorrências.

Resultado anatomopatológico: Carcinoma ductal *in situ* grau nuclear 2, padrão sólido, com comedonecrose presente. Calcificações basofílicas intraluminais presentes.

## TRATAMENTO

A paciente foi encaminhada para biópsia excisional da lesão.

Em virtude de a lesão não ser palpável, optou-se pela realização pré-operatória de um ROLL (*radioguided occult lesion localization*) guiado por mamografia. Foi utilizado tecnécio (Tc99m) para marcação da lesão.

Não houve intercorrências durante a cirurgia e o resultado anatomopatológico final foi carcinoma ductal *in situ* grau nuclear 2, padrão sólido, com comedonecrose presente; receptor de estrogênio positivo (> 50%), receptor de progesterona negativo, HER-2 (c-erbB-2) negativo, Ki67 positivo (15 a 30%).

Como complementação ao tratamento cirúrgico, foi realizada radioterapia com 5.040 cGy e hormonoterapia com tamoxifeno 20 mg/dia. Sem evidência de doença até o momento.

## COMENTÁRIOS

### Quando há a indicação de investigar lesões mamárias não palpáveis?

A indicação de verificação histológica de lesões mamárias é ditada pela correta categorização das mamas de acordo com o BI-RADS® mamográfico, ultrassonográfico e, eventualmente, com a ressonância magnética. O BI-RADS® foi um modelo de normatização, adotado pelo Colégio Americano de Radiologia em 1995. Inicialmente, limita-se apenas aos laudos mamográficos, tendo abrangido, posteriormente, os laudos de ultrassonografia e de ressonância magnética. O modelo foi desenvolvido em conjunto com o Instituto Americano do Câncer, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças do FDA (Food and Drug Administration) e o Colégio Americano de Cirurgiões e de Patologistas e preconiza laudo mamográfico conciso, descrição dos achados com terminologia padronizada, impressão diagnóstica e conduta preconizada.

A partir da categorização dos exames de imagem pelo BI-RADS®, a decisão na indicação de elucidação histológica de uma lesão mamária passou a depender da conduta preconizada por esse modelo. Lesões categorizadas como 4 e 5 são candidatas a veri-

ificação histológica. As lesões BI-RADS® 3 podem ter essa indicação, que depende dos antecedentes pessoais e familiares de risco para câncer de mama e da preferência da paciente pelo seguimento semestral da lesão por 3 anos, uma vez que a probabilidade de malignidade dessas lesões é menor que 2%.

### **Quais são os principais métodos para diagnóstico citológico e/ou histológico de lesões mamárias?**

#### ***PAAF (punção aspirativa com agulha fina)***

A PAAF fez parte do chamado “diagnóstico triplo”, que incluía mamografia, exame clínico e punção. Essa rotina foi considerada o método de escolha para o rastreamento e diagnóstico das lesões mamárias, tendo perdido espaço com o advento das biópsias com agulha grossa, que fornecem amostras histológicas da lesão.

A obtenção de material representativo da lesão deve ser feita por equipe treinada, guiada por exame de imagem e interpretada por citopatologista experiente em patologia mamária. Em diversas situações, em casos selecionados, pode ser eficaz e até evitar uma biópsia cirúrgica.

As limitações do método são várias e respondem pelas altas taxas de material insuficiente, inconclusivo e falso-negativo. Mesmo diante de amostra com celularidade adequada para diagnóstico, a análise do caráter invasivo e a gradação histológica são limitadas. Com a PAAF não é possível distinguir o câncer invasivo do carcinoma ductal *in situ*.

#### ***Core biopsy (biópsia percutânea com agulha grossa)***

A *core biopsy*, ou biópsia percutânea com agulha grossa (*tru cut*), foi um avanço para o instrumental propedêutico diagnóstico em mastologia. Tal prática é de grande valia, com taxas de acurácia próximas à biópsia cirúrgica, permitindo, em casos selecionados, evitar intervenções cirúrgicas.

A agulha possui uma fenestra que recolhe amostras da lesão após o disparo de um sistema de mola. A rápida aceitação que a *core biopsy* teve se deve às suas vantagens em relação à PAAF e às biópsias cirúrgicas. A PAAF tem menor índice de resultado falso-negativo e de material insuficiente, permitindo elucidar a gradação histológica, a invasão do estroma e a pesquisa de receptores hormonais ou outros marcadores imunoistoquímicos. Nos casos de diagnóstico histológico de malignidade, sendo a proposta cirúrgica a mastectomia, dispensa-se a análise anatomopatológica intraoperatória de congelação.

O resultado da *core biopsy*, quanto ao seu grau de suspeita de malignidade, deve ser confrontado com a impressão diagnóstica da lesão clínica, mamográfica e ultrassonográfica. A *core biopsy* das microcalcificações deve ser acompanhada pela radiografia dos espécimes, a fim de confirmar sua remoção. A segunda confirmação baseia-se na descrição de microcalcificações no laudo anatomopatológico.



O número de disparos necessários para obtenção de uma amostra tecidual representativa depende das características da lesão. O número de espécimes obtidos está diretamente relacionado à melhora na acurácia da técnica. Devem ser obtidos, ao menos, seis fragmentos nos casos da *core biopsy* guiada por ultrassonografia de nódulos sólidos e dez fragmentos para as microcalcificações guiadas por estereotaxia.

A técnica é mais precisa na elucidação da natureza histológica dos nódulos do que das microcalcificações. Para estas, a preferência é a mamotomia guiada por estereotaxia. A sensibilidade da *core biopsy* é de 70 a 99%, sofrendo influência do tamanho e do tipo de lesão, sendo menor nas microcalcificações e no carcinoma ductal *in situ* e maior nos nódulos sólidos. A especificidade é próxima a 100%.

A *core biopsy* apresenta como limitações:

1. Erro amostral: Quantidade de tecido não representativo.
2. Erros na estimação da profundidade da lesão: Ocorrem pela falta de precisão geométrica do sistema de ultrassonografia utilizado (bidimensional).
3. Movimentação da paciente durante o procedimento.
4. Desvio da trajetória da agulha em tecidos mamários densos.
5. Elevada elasticidade do tecido adiposo, que desvia a lesão durante o disparo da agulha, dificultando a penetração. O uso de sistemas a vácuo pode minimizar esse efeito.

### **Mamotomia**

O Mammotome® (Biopsys Medical Irvine, Califórnia) é um sistema de biópsia por aspiração a vácuo, que difere da *core biopsy* por ser constituído por uma cânula de duplo lúmen, que é inserida percutaneamente na mama uma única vez. Possui um sistema de aspiração rotatória, unido a um módulo de controle de aspiração. A agulha rotatória pode ter diversos diâmetros, de 8 a 14 gauge. O método permite a obtenção de diversas amostras de tecido. Possibilita a retirada completa de lesões de até 20 mm, embora, como a *core biopsy*, seja procedimento diagnóstico e não terapêutico. Uma das vantagens desse procedimento é a alta eficiência na captação e no recolhimento dos espécimes.

Havendo a remoção completa da lesão suspeita, é conveniente a marcação do local por meio da inserção de um clipe metálico, inserido com um guia pela própria luz da cânula. Isso permite localizar radiologicamente essa área se houver necessidade de excisão cirúrgica. Deve ser desestimulado o uso da mamotomia com finalidade ou promessas terapêuticas, que nesse caso, deve fazer parte de ensaios clínicos controlados.

Em relação à *core biopsy*, a mamotomia tem como vantagens:

1. Maior número de amostras teciduais sem necessidade de retirar a agulha ou cânula.
2. Maior tamanho e peso dos espécimes extraídos, com amostras contíguas (melhor interpretação anatomopatológica).
3. Maior sensibilidade para detecção de carcinoma ductal *in situ* e hiperplasia ductal atípica.
4. Maior capacidade para extrair microcalcificações agrupadas.

5. Possibilidade de aspirar o hematoma durante o procedimento.
6. Posicionamento do clipe metálico, nos casos de remoção completa da lesão, para localização posterior.

### *Biópsias excisionais*

O procedimento cirúrgico de obtenção de um espécime mamário é, por si só, um método diagnóstico, mas pode também ser terapêutico, se a finalidade é a exérese completa da lesão. Quanto à extensão de ressecção tecidual, a biópsia cirúrgica pode ser considerada excisional quando toda a lesão de interesse é incluída no produto de ressecção e incisional se for parcial.

### Biópsia orientada por fio-guia metálico

A introdução do fio-guia metálico dependerá do método de imagem pelo qual a lesão é melhor visualizada. Quando a lesão tem tradução ultrassonográfica e mamográfica, a localização deve ser feita pela ultrassonografia, em virtude da menor complexidade do procedimento.

A localização mamográfica, estereotáxica ou convencional se reserva às microcalcificações agrupadas, às áreas de distorção arquitetural, às densidades assimétricas e às neodensidades não reveladas pela ultrassonografia.

A taxa de remoção da lesão radiológica subclínica varia, de acordo com diversos autores, de 84 a 97%, com média de 93%.

### ROLL – Localização de lesão oculta radioguiada

A localização de lesão não palpável por meio da injeção do tecnécio (Tc99m), seguida pela monitoração intraoperatória com gamma-probe, foi proposta e realizada pela primeira vez em 1998. A nova técnica foi denominada ROLL (*radioguided occult lesion localization*). Os princípios técnicos consistem na injeção intratumoral, orientada por ultrassonografia ou por mamografia, de 0,2 mL de albumina coloidal marcada com Tc99m, seguida em 180 a 300 minutos pela cintilografia mamária, e na utilização de detector de radiação gamma-probe para localização intraoperatória da lesão.

Com o decorrer do tempo, surgiram várias publicações demonstrando as vantagens do ROLL sobre o fio metálico na localização de lesões não palpáveis, especialmente no que se refere à rapidez, facilidade e eficácia. Esse método possibilita, ainda, a preservação de maior quantidade de tecido sadio entre a pele da mama e a lesão, assim como a centralização desta no setor mamário ressecado. Graças a isso, os resultados estéticos são mais favoráveis.

No pré-operatório imediato, utiliza-se o gamma-probe para caracterizar a área de marcação na pele correspondente àquela de maior contagem em sinal acústico.

Os índices de eficácia em ensaios nos quais apenas o método ROLL foi empregado são significativos, variando de 94,6 a 100%.



### Qual é o método ideal para o diagnóstico de lesões mamárias não palpáveis?

A elucidação histológica das microcalcificações agrupadas tem como método de eleição a mamotomia guiada por estereotaxia, enquanto que, para as massas e os nódulos, a escolha recai sobre a biópsia percutânea com agulha grossa (*core biopsy*) guiada por ultrassonografia. Quando existe indicação para excisão cirúrgica de uma lesão subclínica, as técnicas disponíveis são o ROLL, a localização com fio-guia metálico ou a localização intraoperatória por ultrassonografia. Embora a localização radioguiada tenha algumas vantagens em relação ao fio-guia metálico, os custos dessa prática ainda não a tornam disponível para todas as pacientes.

### Quais são as possíveis complicações dos métodos de punção ou biópsia mamária?

- PAAF: Hematomas; implantação de células neoplásicas no trajeto da punção (raro).
- *Core biopsy*: Hemorragias, hematomas e infecções. Formação de abscesso, pneumotórax, fístula láctea, implantação de células neoplásicas e deformidade cosmética são complicações raras.
- Mamotomia: Dor, sangramento, hematomas, pneumotórax, reação vasovagal.
- Biópsia cirúrgica orientada por fio metálico: As complicações podem estar relacionadas à técnica de localização, à morbidade cirúrgica ou decorrentes de fragmentos do fio-guia metálico inadvertidamente deixados na mama.
  - migração do fio metálico para a parede torácica;
  - transecção e retenção de fragmentos do fio metálico no tecido mamário durante a biópsia excisional;
  - migração do fio para setores mamários não relacionados à lesão de interesse;
  - crise vagal de moderada a severa;
  - sangramento.
- ROLL: Dor, hematomas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bassett LW, Mahoney MC, Apple SK. Interventional breast imaging: current procedures and assessing for concordance with pathology. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5):881-94.
2. Hazard HW, Hansen NM. Image-guided procedures for breast masses. *Adv Surg* 2007; 41:257-72.
3. Masood S. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy: are there similar sampling and diagnostic issues? *Clin Lab Med* 2005; 25(4):679-88.
4. Ricci MD, Giribela AHG, Souza H, Imianowski F, Filassi JR. Análise histopatológica das lesões de alto risco em biópsias de fragmento de mama. *Femina* 2004; 32(4):323-7.
5. Ricci MD, Pinotti M, Pinotti JA. Diagnóstico das lesões mamárias. 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

6. Shulman SG, March DE. Ultrasound-guided breast interventions: accuracy of biopsy techniques and applications in patient management. *Semin Ultrasound CT MR* 2006; 27(4):298-307.

## Questões

**1. Qual é o método ideal para o diagnóstico histológico de calcificações amorfas, identificadas em mamografia de rastreamento?**

- a. *Core biopsy* guiada por ultrassonografia.
- b. *Core biopsy* guiada por mamografia.
- c. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia.
- d. Biópsia por aspiração a vácuo guiada por mamografia (mamotomia).
- e. Biópsia excisional guiada por fio metálico.

**2. Indica(m) necessidade de avaliação histológica da mama (biópsia):**

- a. Assimetria focal no quadrante superolateral da mama esquerda, que não se mantém à compressão localizada.
- b. Calcificações amorfas em região retroareolar profunda em mama direita.
- c. Calcificação de aspecto benigno bilateral.
- d. Rearranjo arquitetural bilateral compatível com mamoplastia.
- e. Calcificações em leite de cálcio.

**3. São consideradas vantagens da mamotomia em relação à *core biopsy*, exceto:**

- a. Obtenção de amostras maiores.
- b. Obtenção de amostras contíguas.
- c. Menor custo.
- d. Dispensa reposicionamento da agulha após cada disparo.
- e. Possibilidade de aspirar o hematoma durante o procedimento.





## Carcinoma Ductal *in Situ* | CASO 88

Marcos Desidério Ricci

José Roberto Filassi

### IDENTIFICAÇÃO

K.T.V.P., 75 anos de idade, branca, viúva, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente assintomática, sem queixas de lesão mamária palpável, fluxo papilar ou mastalgia.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente sem queixas mamárias realizou mamografia de rotina que mostrou microcalcificações pleomórficas de distribuição segmentar localizadas na junção do quadrante superior (JQS) da mama esquerda, classificada como BI-RADS® 4.

**Antecedentes pessoais** Nega comorbidades.

**Antecedentes familiares** Pai faleceu de câncer de pulmão aos 70 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade. Menopausa aos 55 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações e dois partos. Amamentou por menos de 6 meses cada filho.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica e afebril.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, discreta ptose, sem nódulos ou massas palpáveis (Figura 1). Axilas sem linfadenomegalias e fossas supraclaviculares sem alterações de palpação.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### Mamografia

- Microcalcificações pleomórficas de distribuição segmentar localizadas na JQS da mama esquerda, classificada como BI-RADS® 4 (Figura 2).
- Mamotomia guiada por estereotaxia com radiografia dos fragmentos.
- Resultado: Carcinoma ductal *in situ* padrão cribriforme, com comedonecrose GN2/GH2. Receptores de estrogênio e progesterona positivos.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Carcinoma ductal *in situ*.
- Hiperplasia atípica (ductal ou lobular).
- Carcinoma ductal invasor.
- Lesão esclerosante complexa.

## TRATAMENTO

A localização pré-operatória da lesão foi feita por injeção de radiofármaco guiada por estereotaxia. O segundo passo estabelecido foi a ressecção segmentar de mama, por gamma-probe, seguida de avaliação radiográfica do espécime e avaliação das margens cirúrgicas. Não foi realizada qualquer avaliação axilar intraoperatória.

O resultado do exame anatomopatológico final foi carcinoma ductal *in situ* padrão cribriforme com comedonecrose GN2/GH2. Receptores de estrogênio e progesterona positivos. Margens livres, sendo a lateral mais próxima distando 1,5 cm do tumor.

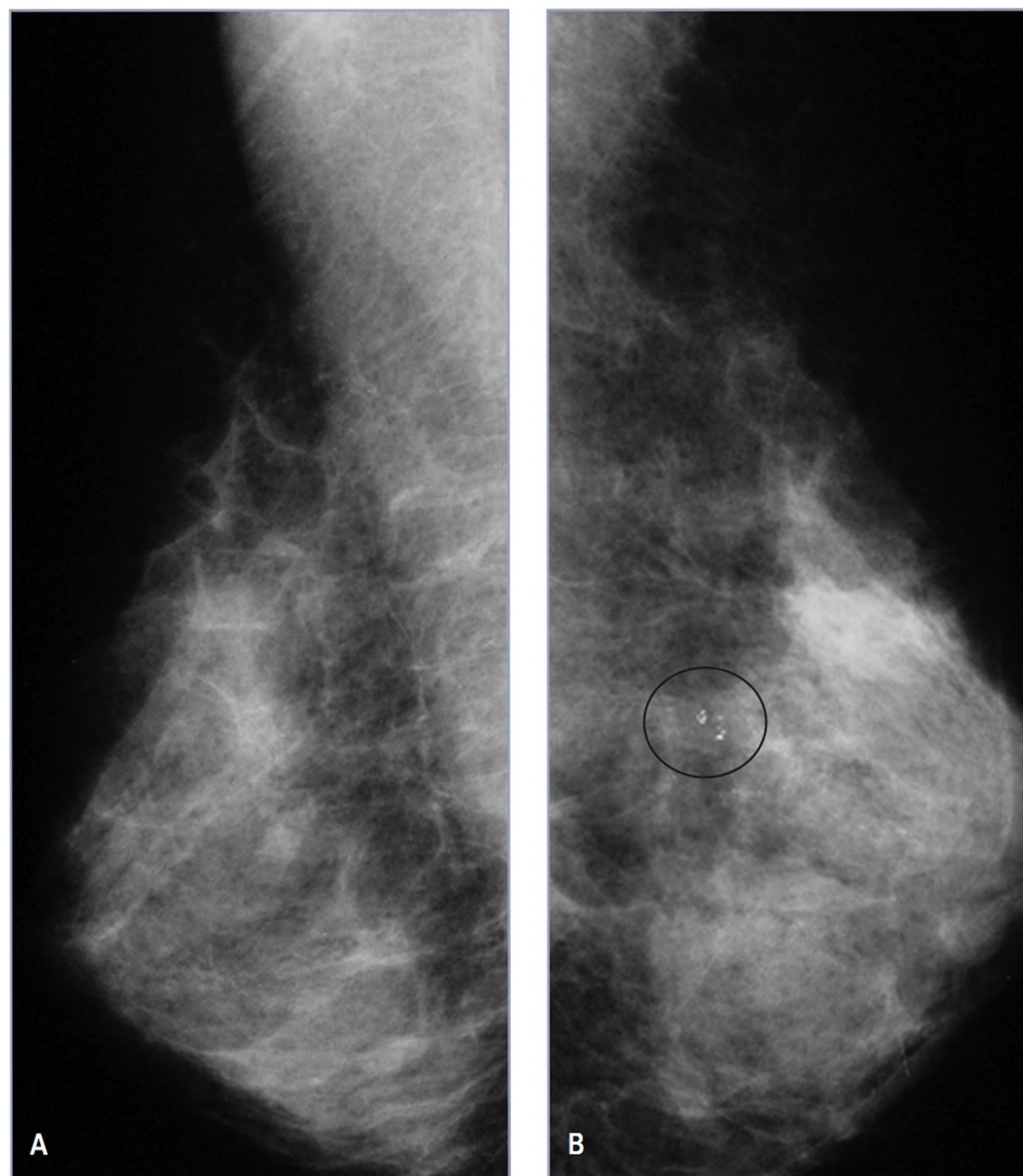
## COMENTÁRIOS

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou neoplasia ductal intraepitelial (DIN) compreende um grupo heterogêneo de lesões com variável potencial de malignidade e apresentação clínica diversa.

O CDIS apresenta-se como uma proliferação de células epiteliais malignas dentro do ducto mamário, ficando restritas à membrana basal dos ductos.



**Figura 1** Inspeção mamária. 



**Figura 2** Mamografia com BI-RADS® 4 (microcalcificação pleomórfica na região marcada).



Antigamente, essas lesões eram identificadas por massas palpáveis; porém, o advento e a massificação do uso da mamografia levaram a uma maior identificação do CDIS, levantando, ainda, a questão sobre a propedêutica mais adequada para o tratamento, considerando a radicalidade cirúrgica em uma lesão pré-maligna.

### Diagnóstico

O CDIS tem várias apresentações clínicas, que variam desde microcalcificações agrupadas e nódulos palpáveis a fluxo papilar suspeito (hemorrágico ou “água de rocha”). Em uma revisão retrospectiva com 190 mulheres diagnosticadas com CDIS, 62% mostraram calcificações, 22% com alterações de tecidos moles e 16% sem alterações mamográficas. O uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama aumentou a detecção do CDIS.

A ultrassonografia mamária pode não mostrar as microcalcificações e, portanto, não auxiliar na identificação do CDIS. Quando há lesões visíveis na ultrassonografia, aumenta-se a possibilidade de invasão em casos de CDIS (nódulos ou massas palpáveis).

As pacientes com CDIS apresentam chance de ter um carcinoma invasor até 10 vezes maior que a população geral. De acordo com a arquitetura histológica, a classificação desse carcinoma pode ser subdividida em: sólido, micropapilar, papilar e cribriforme. O tipo sólido pode apresentar necrose em padrão comedo, sendo associado a um comportamento mais agressivo.

### COMENTÁRIOS

As incertezas da história natural do CDIS resultaram em tratamentos muito diversos dessa afecção, que variaram de uma excisão local até a mastectomia total. No passado, os trabalhos de revisão não mostravam um nível adequado de padronização nas técnicas cirúrgica e radioterapêutica. Atualmente, uma grande quantidade de trabalhos randomizados e prospectivos fornecem dados importantes para a avaliação do CDIS com relação à recorrência local e à sobrevida global nos diversos tratamentos propostos (nodulectomia isolada, nodulectomia associada a radioterapia, mastectomia e hormonoterapia).

A mastectomia é um procedimento curativo em 98 a 99% dos casos com CDIS (alterações mamográficas ou massas palpáveis). Um estudo com 430 mulheres com CDIS, observadas entre 1992 e 2005, mostrou que as pacientes tiveram um risco de recorrência local de 0,5% e de mortalidade por câncer de mama de 0,8%. Uma meta-análise com 1.574 mastectomias mostrou 1,4% de recorrência local.

As indicações de mastectomia são: contraindicação para radioterapia, lesões multicêntricas, microcalcificações difusas presentes na mamografia, impossibilidade de se obter margens adequadas e desejo da paciente.

Apesar das baixas incidências de recorrência e mortalidade e da efetividade do tratamento com a mastectomia, as técnicas de cirurgia conservadoras devem ser levadas em conta, a fim de tornar o tratamento menos mutilador e mais estético para as pacientes.

Existem quatro grandes trabalhos a respeito de cirurgia conservadora e radioterapia: The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17, The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10853, UK Trial e SweDCIS. Os resultados desses trabalhos foram similares e demonstraram que a radioterapia reduz a recorrência de tumor ipsilateral em, aproximadamente, 50 a 60% dos casos e a recorrência de tumores invasivos e CDIS em 60%, não evidenciando melhoria na sobrevida global.

Com relação ao uso de tamoxifeno no tratamento adjuvante do CDIS, o estudo NSABP B-24 avaliou 1.804 pacientes, sendo 676 avaliadas com receptor hormonal de estrogênio (RE) positivo. Houve redução de 59% no risco de tumores recorrentes e contralaterais no grupo RE positivo. Esse benefício, porém, aparentemente ajudou apenas a esse grupo.

A avaliação axilar é um tema controverso por causa da dificuldade de avaliação da extensão da doença pelos achados mamográficos e sua relação com a histopatologia/biologia molecular, devendo cada caso ser avaliado individualmente (extensão do tumor, grau nuclear e presença de comedonecrose). Os estudos NSABP B-17 e NSABP B-24 mostraram que o risco de recorrência axilar das pacientes tratadas foi muito baixo. O NSABP B-17 demonstrou uma taxa de recorrência de 0,83 por 1.000 pacientes e o B-24 de 0,36 por 1.000 pacientes. Esses dados não suportam o uso rotineiro do linfonodo sentinela para o tratamento do CDIS, considerando as complicações do procedimento como linfedema (7%) e parestesia (9%). Deve-se ressaltar o estudo ACOSOG Z0011, que não demonstrou melhoria na sobrevida global com o uso de linfonodo sentinela metastático positivo em pacientes com carcinoma ductal invasor de mama, o que reforça a cautela na prescrição de linfonodo sentinela nos casos de CDIS.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3381-7.
2. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85:616-28.



3. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H et al. SweD-CIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma *in situ* of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45:536-43.
4. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28:400-18.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6):569-75.
6. Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, Schinitt SJ, Baum JK, Connolly JL et al. Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: Possible importance of family history. *Cancer J Sci Am* 1995; 1:55-61.
7. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:95-102.
8. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989; 172:661-6.
9. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile S, Fisher ER, Mamounas EP et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2202-8.
10. Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006; 192:416-9.
11. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004). Acessado em: 20/10/2011.
12. Stuart K, Boyages J, Brennan M, Ung O. Ductal carcinoma in situ: management update. *Aus Fam Physician* 2005; 34:949-54.
13. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:491-500.

## Questões

**1. Os subtipos histológicos do CDIS são:**

- a. Sólido, micropapilar, papilar e cribriforme.
- b. Basaloide, HER-2, luminal.
- c. Comedonecrose e sem comedonecrose.
- d. Mucinoso, adenoide cístico e pagetoide.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Quanto ao diagnóstico de CDIS, é correto afirmar que:**

- a. A presença de microcalcificações na mamografia indica a presença de componente invasor.
- b. O diagnóstico de certeza de CDIS não pode ser fechado com a realização de biópsia de fragmento, e sim com biópsia cirúrgica.
- c. A ultrassonografia das mamas é o método ideal para guiar biópsias de CDIS que se apresentam como microcalcificações.
- d. A presença de lesões visíveis na ultrassonografia pode denotar uma maior probabilidade de carcinoma invasor subestimado.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. São indicações de mastectomia para o tratamento cirúrgico de CDIS, exceto:**

- a. Desejo da paciente.
- b. Lesões multicêntricas.
- c. Presença de comedonecrose.
- d. Impossibilidade de realização de radioterapia.
- e. Microcalcificações difusas presentes na mamografia.





## Doença de Paget da Mama | CASO 89

Marcos Desidério Ricci

Bruna Salani Mota

José Roberto Filassi

### IDENTIFICAÇÃO

R.F., 65 anos de idade, branca, casada, natural de Birigui, SP, e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente com queixa de prurido e descamação do mamilo direito por 3 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere prurido e descamação do mamilo direito há 3 meses. Foi tratada com antibiótico e corticosteroide tópico pelo dermatologista, sem melhora do quadro. Nesse período, realizou mamografia, que não revelou lesões.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial.

**Antecedentes familiares** Dislipidemia. Mãe com câncer de mama aos 70 anos de idade.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 10 anos e menopausa aos 50 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação, um parto.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica e afebril.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, discreta ptose e sem nódulos ou massas palpáveis.
- Axila sem linfadenomegalias e fossas supraclaviculares sem alterações de palpação.
- Complexo areolomamilar direito com descamação e discreta inversão. Apresenta área de espessamento da pele no mamilo (Figuras 1 e 2).



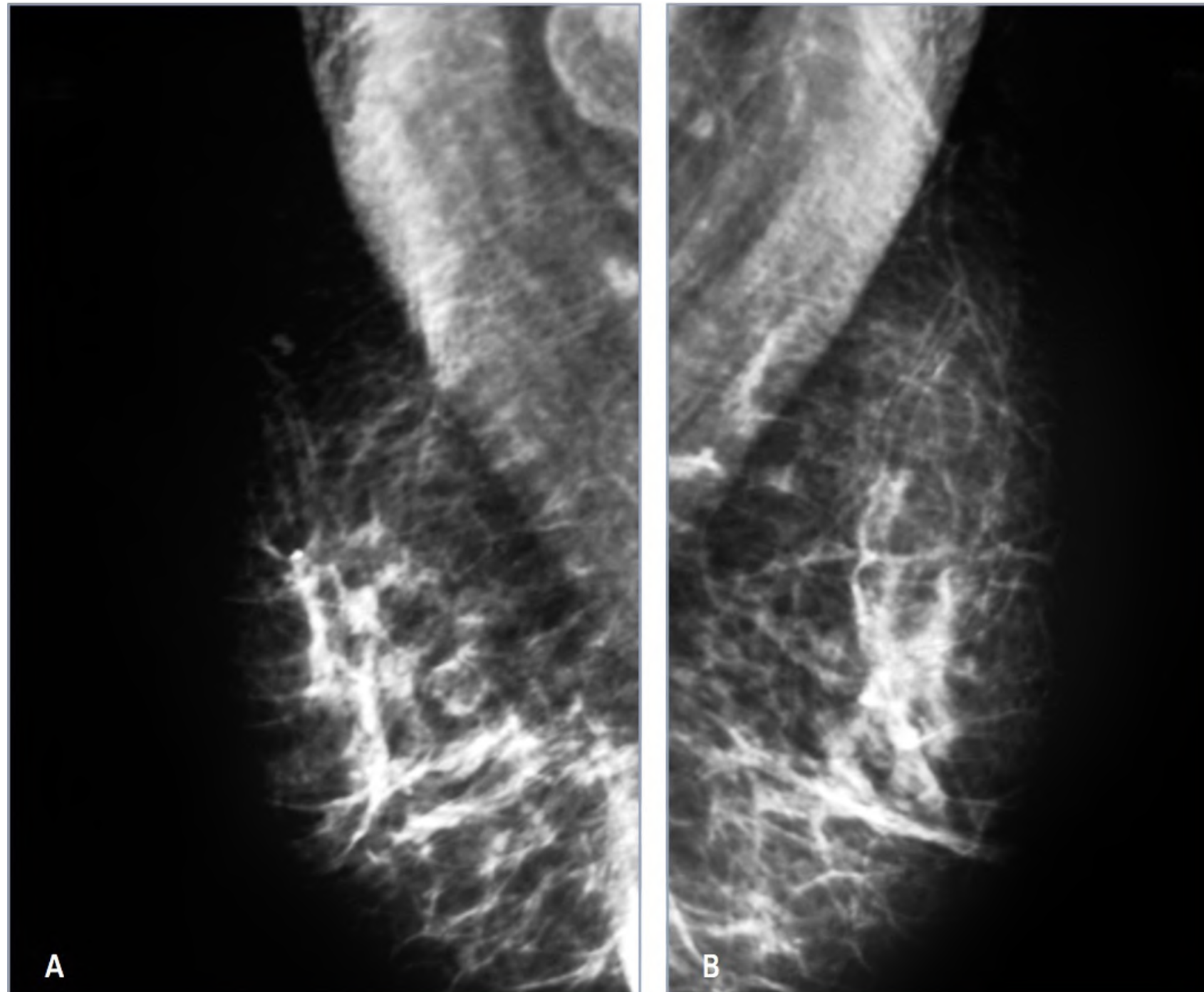
**Figura 1** Alterações do complexo areolomamilar à direita. 



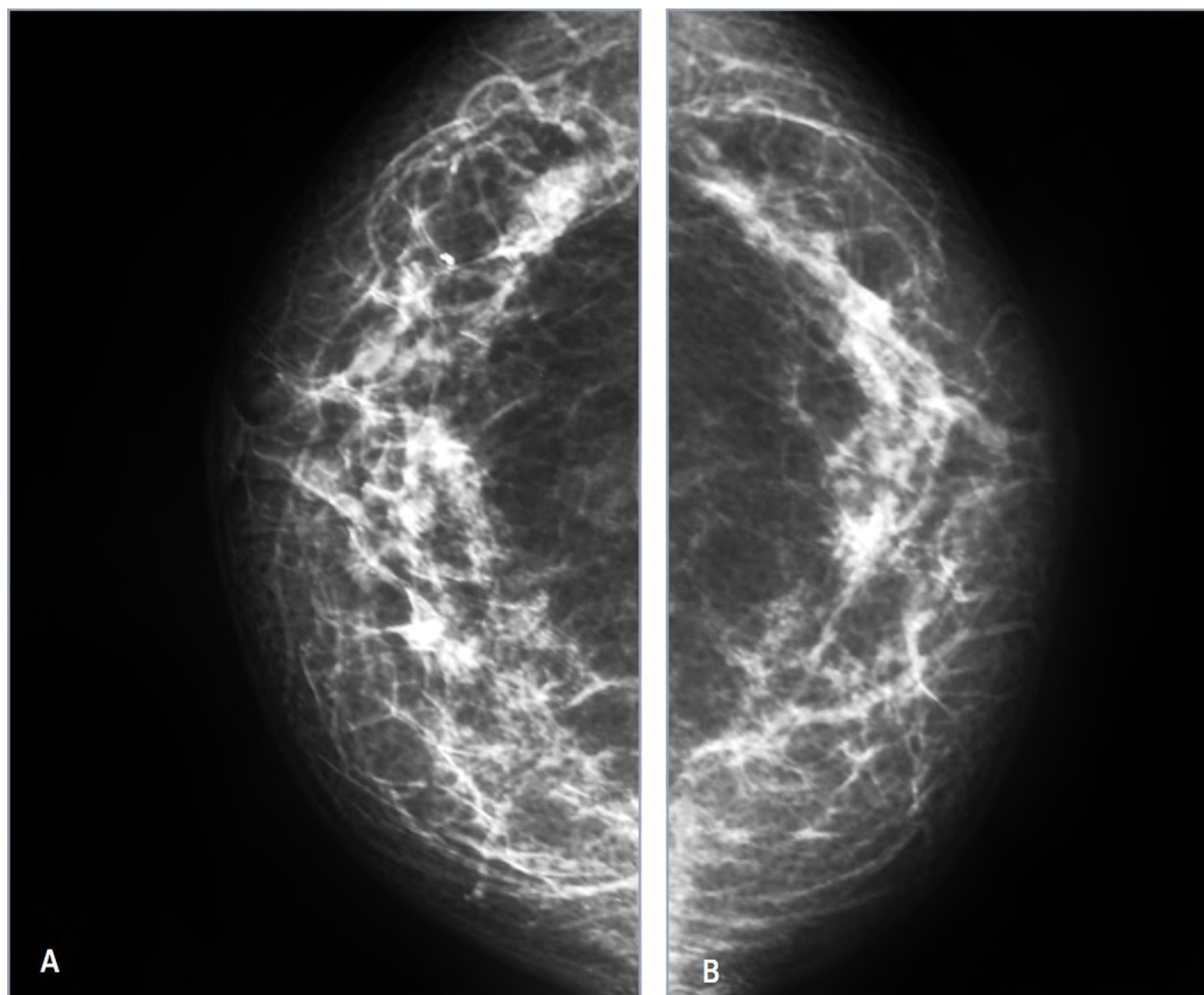
**Figura 2** Detalhe ampliado do complexo areolomamilar direito. 

**EXAMES COMPLEMENTARES****De imagem***Mamografia*

As imagens estão nas Figuras 3 e 4.



**Figura 3** Mamografia sem alterações na incidência mediolateral oblíqua.



**Figura 4** Mamografia sem alterações na incidência craniocaudal.



## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Eczema areolar.
- Doença de Paget (DP).
- Dermatite de contato.

## CONDUTA

- Realizada biópsia em cunha do complexo areolomamilar e o material foi enviado para exame anatomopatológico (AP).
- Resultado do exame AP: DP.

## TRATAMENTO

- Foi feita ressecção segmentar central da mama esquerda, com reconstrução imediata e tratamento de radioterapia adjuvante.
- Não foi realizada avaliação intraoperatória do *status* linfonodal.
- Resultado AP final: DP da mama esquerda, com carcinoma ductal *in situ*, padrão cribriforme, grau II nuclear, medindo 12 mm, com margens livres.

## COMENTÁRIOS

A DP é uma apresentação incomum do carcinoma de mama que se manifesta clinicamente como eczema do mamilo, associado a prurido, sangramento ou ulceração. Representa 0,4 a 4,3% de todos os cânceres de mama.

Cerca de 90% das pacientes têm diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* ou invasivo no tecido mamário subjacente. Pode acometer um ou vários ductos, ter localização retroareolar ou em qualquer outro quadrante da mama e, geralmente, é unilateral.

É extremamente rara nas primeiras três décadas de vida. Apresenta pico de incidência entre 50 e 60 anos de idade, com média de 56 anos de idade, ou seja, 5 a 10 anos maior que o pico de incidência do câncer de mama na população geral.

As lesões mamilares da DP podem coexistir com tumor palpável, mas a maioria não tem lesão clínica ou mamográfica.

A maioria dos casos de DP mamária tem um carcinoma ductal subjacente, sendo que esta lesão epitelial maligna deve ser diferenciada da doença de Paget extramamária, cuja apresentação clínica e histológica é semelhante, mas histogênese e patogênese são diversas; acomete a pele das genitálias masculina e feminina.

## Patogênese

Existem duas teorias principais para a origem da DP. De acordo com Jacobeus, as células de Paget surgem nos ductos mamários e se espalham pelos sinusais lactíferos para a epiderme do mamilo. Essa teoria é suportada porque cerca de 97% dos pacientes com DP apresentam carcinoma de mama associado e ainda há o fato de que o imunofenótipo

é comum entre as células de Paget e do carcinoma. As células se infiltram e se proliferam na epiderme, causando espessamento da pele da aréola e do mamilo.

Jones, por sua vez, propôs a teoria da transformação intraepidérmica, segundo a qual as células de Paget originam-se na porção terminal do ducto lactífero, em sua junção com a epiderme, a partir de células epidérmicas alteradas que sofreram processo de metaplasia.

O mecanismo pelo qual as células de Paget se espalham e se infiltram nas camadas da epiderme do mamilo é induzido pelo fator de mobilidade denominado heregulin- $\alpha$ , que age por meio do receptor HER-2/neu. São os queratinócitos epidérmicos normais que produzem e liberam heregulin- $\alpha$ . Esse fator tem papel importante na patogênese da DP. As células de Paget expressam receptores de heregulina HER-2/neu e correceptores HER-3 e HER-4. Esse conjunto de receptores se liga a heregulin- $\alpha$ , o fator de mobilidade, resultando em quimiotaxia das células do carcinoma mamário que causa migração e infiltração das células de Paget nas camadas da epiderme do mamilo e da aréola. Além disso, a DP está frequentemente associada ao infiltrado inflamatório crônico na derme.

### **Apresentação clínica**

A DP apresenta-se como eritema, prurido, dor, descamação eczematosa da pele do mamilo e descarga papilar serosa ou sanguinolenta. Sem tratamento, evolui para ulceração e erosão da pele. Pode estar associada à hipersensibilidade, queimação ou dor. Geralmente, tem início no mamilo, estendendo-se à aréola e, raramente, envolvendo a pele adjacente.

A DP é, normalmente, uma alteração unilateral do mamilo e da aréola, raramente é bilateral e existem poucos relatos de caso de sua ocorrência em mamilo acessório.

Apresenta-se como lesão do mamilo, com e sem tumor palpável, em 48,9 e 20,9% dos casos, respectivamente. Em 10,2% dos casos, a DP somente é identificável histologicamente, não havendo alteração clínica nem radiológica.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com eczema, dermatite de contato, dermatite pós-radioterapia, pênfigo, melanoma maligno, carcinoma basocelular, escabiose e doença de Bowen.

### **Diagnóstico**

A mamografia tem importância na identificação de lesões subclínicas, particularmente as microcalcificações agrupadas.

A citologia pode ser realizada por meio de raspado da lesão eczematosa da papila ou aréola, todavia, mesmo o reconhecimento de células carcinomatosas de Paget neste *imprint* não é adequado para o diagnóstico definitivo da DP, o qual termina por ser histológico, preferencialmente, pela biópsia em cunha que deve incluir a epiderme normal e a aréola acometida. Pode-se também realizar *punch* ou biópsia excisional. O espécime ideal fornece células de Paget em ducto lactífero.



Histologicamente, a DP pode ser confundida com melanoma superficial e células de Bowen, sendo que o diagnóstico diferencial pode recorrer a provas imuno-histoquímicas para elucidação, e, dentre elas, a mais sensível e específica é a citoqueratina 7 (CK7). As células de Paget são imunorreativas para citoqueratinas de baixo peso molecular (CK7, CAM-52, AE1/AE3), e não são imunorreativas para HMB45, ou queratinas de alto peso molecular. As células de Paget podem fagocitar melanina dos melanócitos epidérmicos adjacentes, sendo, então, confundidas com melanoma, se não for realizada a prova imuno-histoquímica.

A microscopia óptica demonstra as células de Paget como células ovoides, grandes, com citoplasma claro e abundante, núcleo pleomórfico, hipercromático e nucléolo volumoso. As células de Paget expressam marcadores celulares do carcinoma adjacente, são PAS-positivas e positivas também para antígeno carcinoembriônico (CEA), CA15-3, e alguns oncogenes como p53 e HER-2. Localizam-se entre os queratinócitos da epiderme do mamilo e não invadem a membrana basal da derme. Apenas 40% coram-se fracamente para mucina, importante diferencial com a DP extramamária, na qual 90% das lesões são fortemente mucina positiva.

Os carcinomas mamários, associados à lesão do complexo areolopapilar, frequentemente, são do tipo ductal, e os intraductais, em geral, são do tipo comedocarcinoma. Estes carcinomas intraductais são mais agressivos, de grau nuclear III, com grande número de mitoses e hiperexpressão do oncogene HER-2.

### Estadiamento

A DP sem tumor evidente é habitualmente classificada como CDIS (carcinoma ductal *in situ*). Na presença de tumor clínico ou patológico, segue o estadiamento deste (UICC/AJCC, 2010).

Entre 40 e 50% dos casos de DP têm a doença em estágio I e II no momento do diagnóstico. A DP, associada com massa palpável, é acompanhada de axila acometida por metástase em mais da metade dos casos.

### Tratamento

O tratamento deve ser individualizado de acordo com o estadiamento, discutindo a cirurgia conservadora com base na exposição das taxas de recidiva local das pacientes, que, a maioria dos autores indica como elevada, ficando em torno de 20 a 60%. Isso decorre do fato de o carcinoma intraductal, associado à DP, frequentemente ser multicêntrico, apesar de poder apresentar exame clínico e radiológico normal. Recentemente, Marshall et al. (2003) demonstraram que pacientes com DP, sem massa palpável ou lesão radiológica, apresentaram taxas de recidiva local aceitáveis – 9% em 5 anos e 13% em 10 anos. Esses dados são semelhantes aos encontrados na literatura, em que pacientes que tiveram apenas lesões de pele tiveram taxa de sobrevida em 5 e 10 anos de 90 a 100% após

a mastectomia, enquanto, naquelas com massa palpável, a taxa ficou em 20 e 60%, respectivamente.

A ressonância magnética (RM) pode ser um método diagnóstico importante para a avaliação pré-operatória de pacientes com DP. Recentes estudos mostram uma sensibilidade de 88 a 100% na detecção de câncer de mama. Em uma combinação de séries com 27 casos que foram avaliados com RM, detectaram-se 20 cânceres, sendo que 15 dessas pacientes mostravam mamografia negativa. A RM foi fundamental para identificar a extensão da lesão e a multicentricidade, o que auxiliou na opção do tratamento terapêutico (cirurgia conservadora ou mastectomia).

A biópsia do linfonodo sentinela, em pacientes com DP, carece de dados na literatura, podendo, entretanto, ser praticada como protocolo institucional em pacientes com carcinoma invasor.

O exame clínico e a mamografia são utilizados para identificar doença multicêntrica e, portanto, a necessidade de mastectomia. Nos últimos anos, a RNM tem sido de grande valia na identificação de tumores ocultos e multicêntricos, evitando cirurgias conservadoras e recidivas em pacientes portadoras dessas condições.

### *Cirurgia conservadora*

Em virtude do bom prognóstico das mulheres com DP, sem massa palpável, estas podem ser candidatas à cirurgia conservadora, desde que adequadamente descartada a multicentricidade.

Lagios et al. (1984) descreveram 5 pacientes sem tumor palpável ou lesão mamográfica, tratadas por excisão do complexo areolopapilar que permaneceram sem recorrência por 50 meses de seguimento.

Dixon et al. (1991) relataram 10 pacientes com DP sem tumor palpável ou alteração mamográfica que foram submetidas à ressecção em cone do complexo areolopapilar; 9 apresentavam CDIS, 1 apresentava CDI e todas tinham margens livres. Após seguimento de 40 meses, ocorreram 4 recidivas locais. Os autores defendem a mastectomia simples, mesmo em casos sem tumor evidenciável.

Pierce et al. (1997) descreveram cirurgia conservadora seguida por radioterapia em 30 pacientes com DP. Após seguimento médio de 62 meses, houve 16,7% de recidiva local.

Rossi (2003) analisou a taxa de recidiva local em 80 pacientes tratadas por DP no período entre 1988 a 2002. A taxa de sobrevida global foi significativamente maior nas pacientes com lesão do complexo areolopapilar sem massa palpável quando comparada àquelas com massa ou densidade radiológica. As recidivas locais ocorreram em 38,4% das pacientes tratadas por quadrantectomia, e, em 7,7% das pacientes mastectomizadas.

Marshall et al. (2003) analisaram o prognóstico de 38 pacientes com DP, sem lesão palpável ou radiológica, tratadas por cirurgia conservadora. Após média de seguimento



de 113 meses, cerca de 11% das pacientes apresentaram recidivas locais. Os autores consideram o resultado como favorável nesse grupo específico de pacientes com DP.

### **Mastectomia**

Mastectomia total é o tratamento adequado para pacientes com DP com massa palpável, lesão radiológica e carcinoma invasor subjacente, principalmente para os casos com evidência de doença difusa distante do mamilo.

Em mulheres com DP e massa palpável ou carcinoma invasor, localizado e restrito à região retroareolar, a cirurgia conservadora pode ser considerada dentro de ensaios clínicos. O carcinoma ductal *in situ* é encontrado em 65% dos casos sem tumor palpável.

Uma alternativa cirúrgica à mastectomia convencional é a *skin sparing mastectomy*, na qual há preservação de pele sem o complexo areolopapilar, apresentado benefício estético sem prejuízo oncológico. A reconstrução mamária imediata, com retalho miocutâneo ou implante, é prática recomendável nas pacientes com desejo de preservação estética.

### **Avaliação axilar**

Pacientes com DP e carcinoma invasor devem ser submetidas à biópsia de linfonodo sentinela (BLS). Se a paciente for candidata a cirurgia conservadora, a BLS pode ser realizada posteriormente se houver carcinoma invasor. A multicentricidade e a mastectomia requerem avaliação intraoperatória do estado linfonodal.

### **Prognóstico**

Dentre as pacientes com câncer de mama de mesmo estágio clínico, aquelas associadas com DP parecem ter pior prognóstico. Dentre as mulheres com DP e tumor palpável, que geralmente cursam com câncer invasivo, o encontro de metástase axilar é igualmente frequente, conferindo também prognóstico adverso.

### **LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Amano G, Yajima M, Moroboshi Y, Kuriya Y, Ohuchi N. MRI accurately depicts underlying DCIS in a patient with Paget's disease of the breast without palpable mass and mammography findings. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:149-53.
2. Brenner RJ, Rothman BJ. Detection of primary breast cancer in women with known adenocarcinoma metastatic to the axilla: use of MRI after negative clinical and mammographic examination. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(6):1153-8.
3. Capobianco G, Spaliviero B, Dessole S, Cherchi PL, Marras V, Ambrosini G et al. Paget's disease of the nipple diagnosed by MRI. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:316-8.

4. Chaudary MA, Millis RR, Lane B, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:139-46.
5. Cohen C, Guarner J DeRose PB. Mammary Paget's disease and associated carcinoma: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117:291-4.
6. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78(6):722-3.
7. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005; 40:363-7.
8. Gillett CE, Bobrow LG, Millis RR. S100 protein in human mammary tissue – immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. *J Pathol* 1990; 160(1):19-24.
9. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189(1):89-94.
10. Jacobeus HC. Paget's disease und sein verhältnis zum milchdrusenkarzinom. *Virchows Arch Pathol Anat* 1904; 178:124.
11. Jamali FR, Ricci AJ, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76:365-80.
12. Jones RE Jr. Mammary Paget's disease without underlying carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1985; 7:361.
13. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187:171-7.
14. Lagios M, Westdahl P, Rose M, Concanon S. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without and with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer* 1984; 54:545-51.
15. Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Toker cells and Merkel cells. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:212-9.
16. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003; 97(9):2142-9.
17. Mitchell ML, Napoletano J, Penman EJ. The MRI appearance of Paget's disease of the nipple: images from a single case. *Del Med J* 2006; 78:105-6.
18. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008; 206(2):316-21.
19. Paget J. On the disease of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hosp Rep* 1878; 10:87-9.



20. Paone JF, Baker RH. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825-9.
21. Piekarski J, Jeziorski A, Baklinska M, Szymczak W, Zadrozny M, Berner J. Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(1):33-7.
22. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, Mc Cormick B, Vicini FA, Wazer DE et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997; 80:1065-72.
23. Ramachandra S, Gillett CE, Millis RR. A comparative immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease and superficial spreading melanoma, with particular emphasis on melanocytic markers. *Virchows Arch* 1996; 429(6):371-6.
24. Rossi KKC. Doença de Paget da Mama: diagnóstico e prognóstico. Dissertação (Mestrado). Campinas: Unicamp, 2003.
25. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:9-18.
26. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(8):622-8.
27. Sheen-Chen S, Chen H, Chen W, Eng H, Sheen C, Chou F. Paget's disease of the breast – an easily overlooked disease? *J Surg Oncol* 2001; 76:261-5.
28. Smith KJ, Tuur S, Corvette D, Lupton GP, Skelton HG. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 1997; 10(11):1069-74.
29. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA et al. Three-dimensional RODEO breast imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1996; 201:427-32.
30. Velpeau A. Leçons orales de clinique chirurgicale. Faites à l'Hospital de la Charité. vol.2. Paris: Germer Bailliere, 1840.
31. Wood W, Hegodus C. Mammary Paget's disease and associated carcinoma: histologic histochemical and immunocytochemical comparison. *Am J Dermatopathol* 1988; 10:183.

## Questões

**1. Quanto à doença de Paget, é correto afirmar que:**

- a. Tem maior incidência nas primeiras três décadas de vida.
- b. Deve-se fazer diagnóstico diferencial com eczemas de mama.
- c. A presença de nódulo mamário concomitante afasta o diagnóstico da doença.
- d. O diagnóstico é exclusivamente clínico, dispensando a avaliação histológica da lesão para o tratamento.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Quanto ao diagnóstico da doença de Paget, é correto afirmar que:**

- a. A presença de lesões bilaterais deve elevar o nível de suspeição para doença de Paget.
- b. A mamografia é dispensável para avaliação pré-operatória.
- c. A biópsia em cunha da lesão incluindo epiderme normal é o método ideal para o diagnóstico de doença de Paget.
- d. A presença de carcinoma mamário invasivo ipsilateral afasta o diagnóstico de doença de Paget.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Com relação ao tratamento da doença de Paget é correto afirmar que:**

- a. Deve-se realizar a mastectomia em todos os casos.
- b. A ressecção segmentar com saída do complexo areolopapilar é o tratamento de escolha.
- c. O esvaziamento axilar é um procedimento padrão no tratamento e avaliação axilar.
- d. A biópsia do linfonodo sentinela é utilizada em casos selecionados.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





## Câncer de Mama Inicial | CASO 90

Carlos Alberto Ruiz  
Guilherme Novita Garcia  
José Roberto Filassi

### IDENTIFICAÇÃO

L.M.H., 78 anos de idade, cozinheira aposentada, viúva, natural de Sorocaba, SP, procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

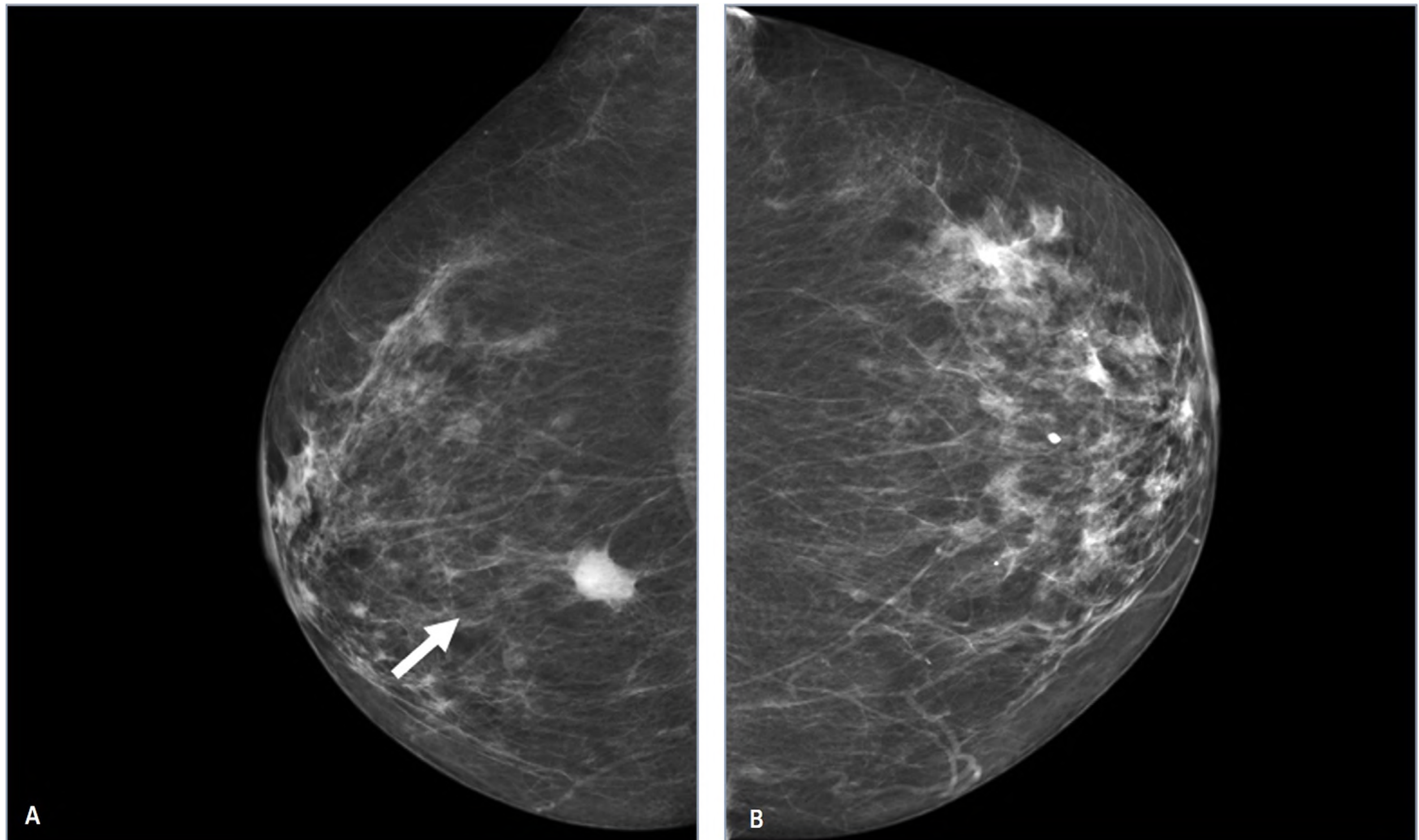
**Queixa e duração** Nódulo em mama direita.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente notou nódulo em mama direita 4 meses antes da primeira consulta, com crescimento progressivo. Procurou atendimento na Unidade Básica de Saúde do Jaçanã, onde foi encaminhada para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Nunca havia realizado exame de imagem das mamas até então. No HCFMUSP, foi solicitada mamografia, com identificação de nódulo oval, espiculado, denso, localizado na junção dos quadrantes inferiores (JQI) da mama direita, medindo 1,5 cm, caracterizado como categoria 5 de BI-RADS® (Figuras 1 e 2).

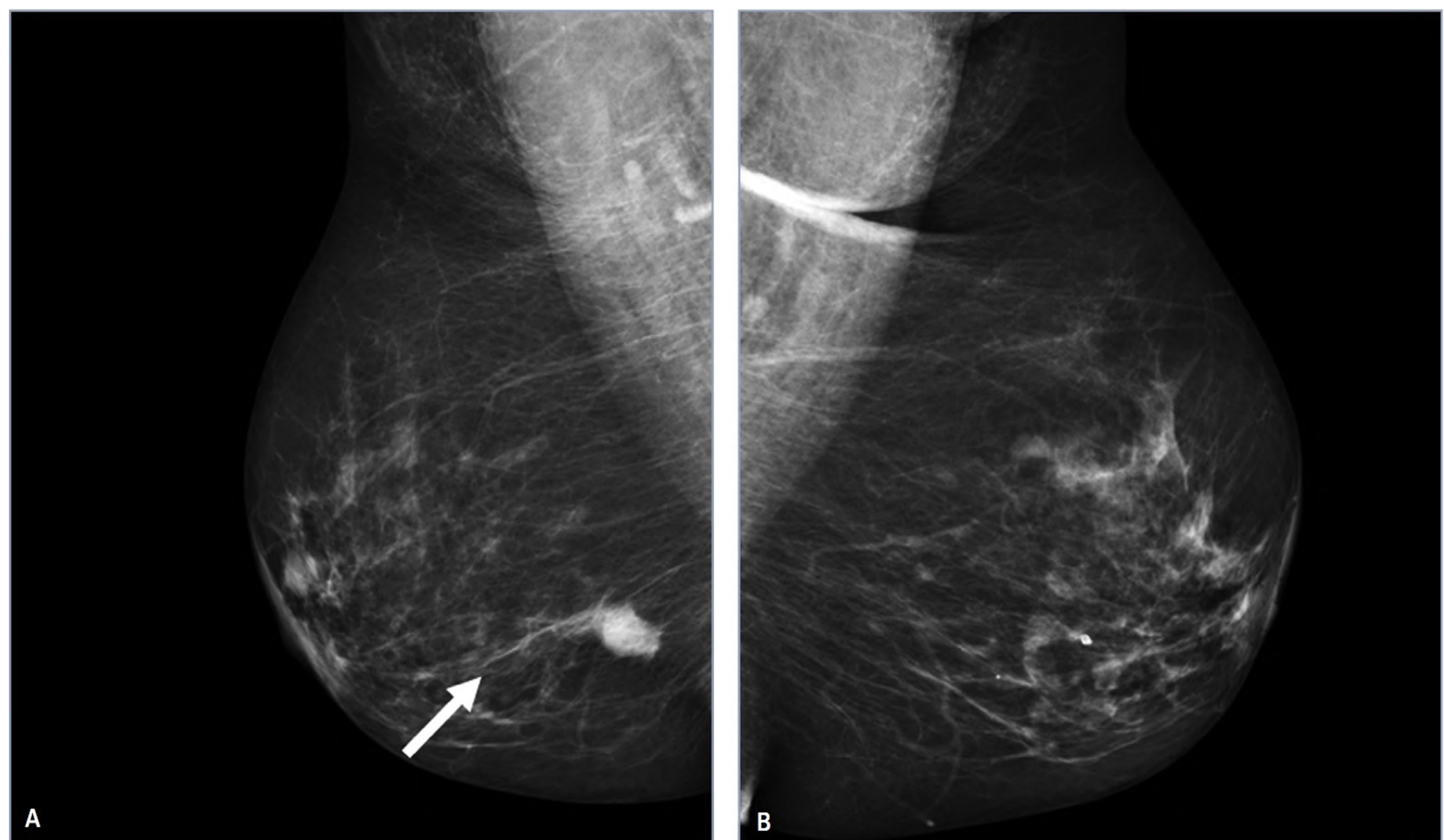
**Antecedentes pessoais** Cirurgia para catarata bilateral aos 70 anos de idade. Hipertensão arterial e diabetes melito, controladas.

**Antecedentes familiares** Irmão faleceu por câncer de próstata aos 80 anos de idade. Irmã faleceu por câncer de colo uterino aos 65 anos de idade.





**Figura 1** Mamografia bilateral com incidência craniocaudal. A seta aponta lesão de interesse em mama direita (nódulo espiculado).



**Figura 2** Mamografia bilateral com incidência mediolateral oblôqua. A seta aponta lesão de interesse em mama direita (nódulo espiculado).

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 14 anos e menopausa natural aos 49 anos de idade. Nega terapia hormonal.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 18 anos de idade; parceiro único.

**Antecedentes obstétricos** Cinco gestações, três partos (vaginais), dois abortos. Primeiro parto aos 21 anos de idade. Amamentação presente, com duração de 2 anos no total.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 60 mmHg.
- Altura: 1,58 m.
- Peso: 60 kg.
- IMC: 24,03 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, pendulares, sem alterações de pele. Nódulo endurecido, não aderente a planos profundos, localizado na JQI da mama direita, medindo, aproximadamente, 1,5 cm em seu maior diâmetro. Mama direita sem alterações palpáveis.
- Fossas supraclaviculares e axilas sem linfonodos palpáveis.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ressonância magnética de mamas*

Foi realizada ressonância magnética de mamas (Figura 3), com identificação de nódulo irregular, espiculado, apresentando realce heterogêneo pelo meio de contraste e curva cinética tipo *wash out*, localizado na JQI/QIL da mama direita, medindo 2,0 × 1,4 × 1,1 cm, e distando 4,5 cm da papila, 4,5 cm da parede torácica e 0,6 cm da pele.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

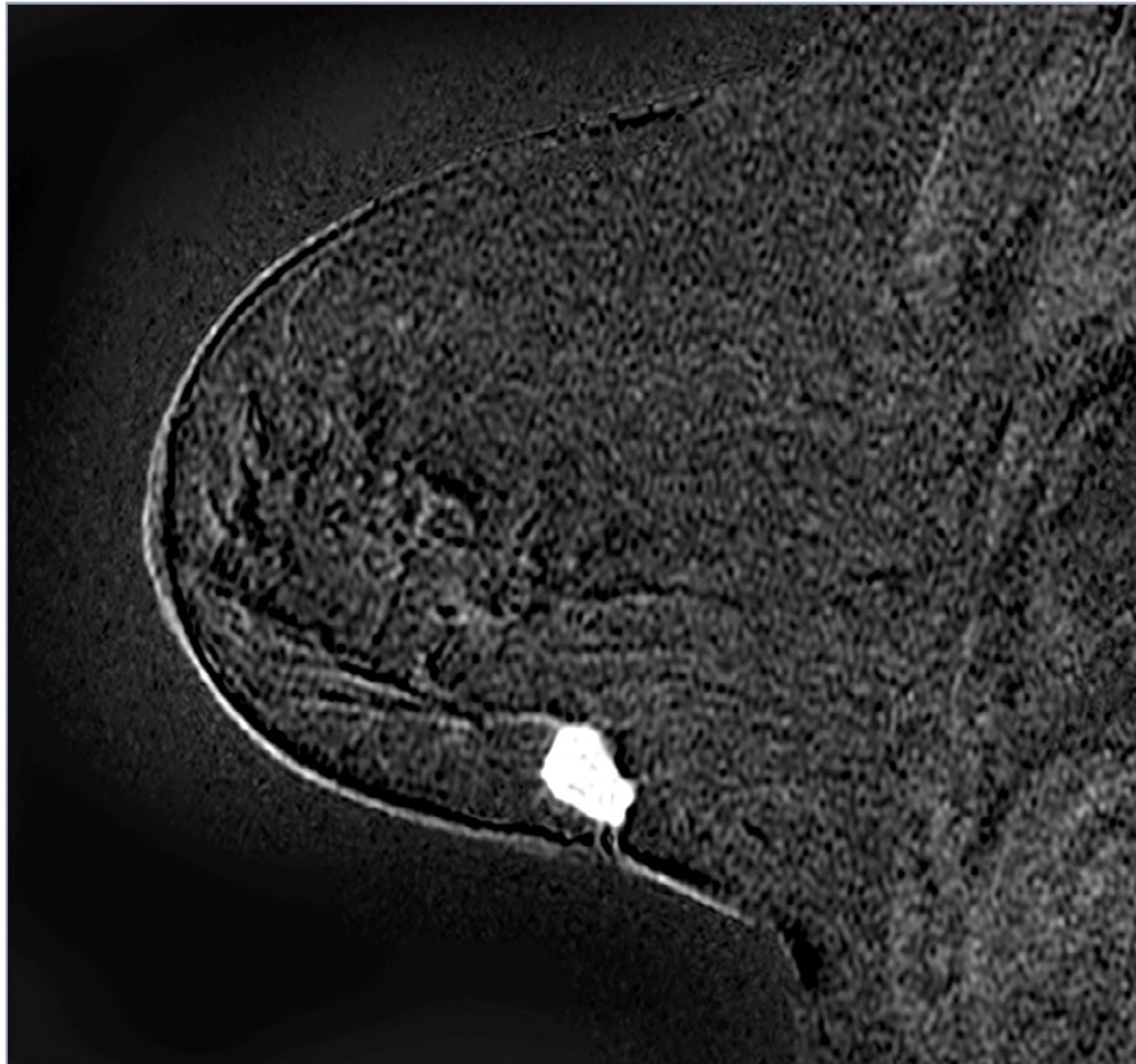
### Diagnóstico etiológico

- Câncer de mama.
- Nódulo mamário benigno.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POSSÍVEIS

- Punção aspirativa por agulha fina (PAAF).
- Biópsia percutânea:
  - *core biopsy*;
  - mamotomia.
- Biópsia cirúrgica.





**Figura 3** Ressonância magnética de mama direita mostrando nódulo irregular.

### CONDUTA E TRATAMENTO

Foi realizada uma biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) da lesão, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo (CDI), grau histológico 1, grau nuclear 1, receptores de estrogênio em 50% das células, receptores de progesterona presentes em 50% das células, HER-2 negativo e Ki67 de 10%. Foi caracterizado como um tumor luminal A pela classificação molecular. Optou-se pela realização de *core biopsy* em detrimento aos outros métodos diagnósticos porque essa biópsia pode aliar uma boa representatividade histológica (biópsia de fragmento) a um custo inferior a outros métodos, como mamotomia e biópsia cirúrgica.

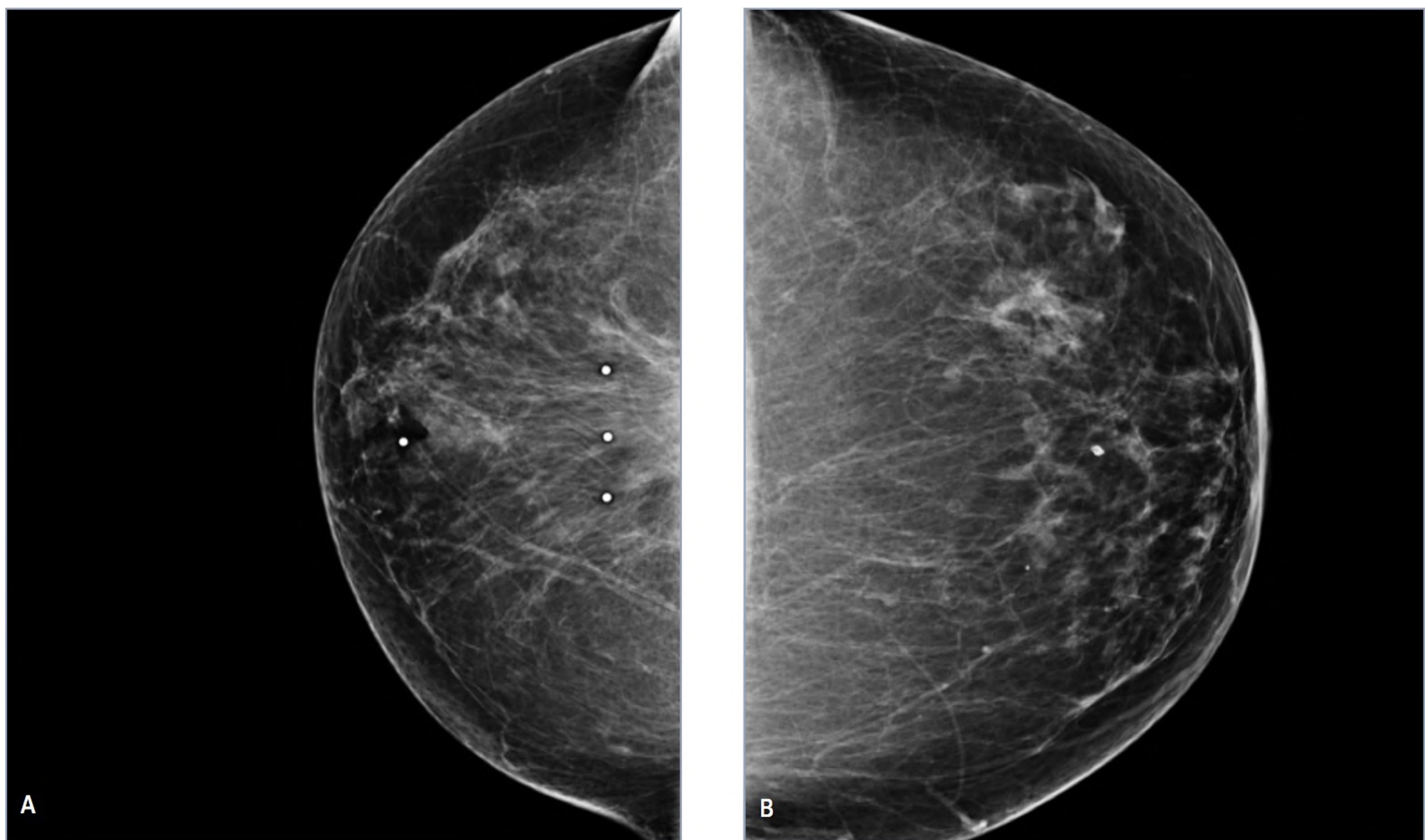
Foram solicitadas cintilografia óssea e tomografias de tórax e abdome para estadiamento sistêmico, não sendo identificadas metástases.

Após, ressecção segmentar de mama esquerda e biópsia de linfonodo sentinela obtiveram margens livres. O linfonodo sentinela foi analisado no intraoperatório e considerado livre de células neoplásicas. O tamanho final da lesão foi de 1,4 cm em seu maior eixo, com estadiamento patológico final de pT1b pN0 M0.

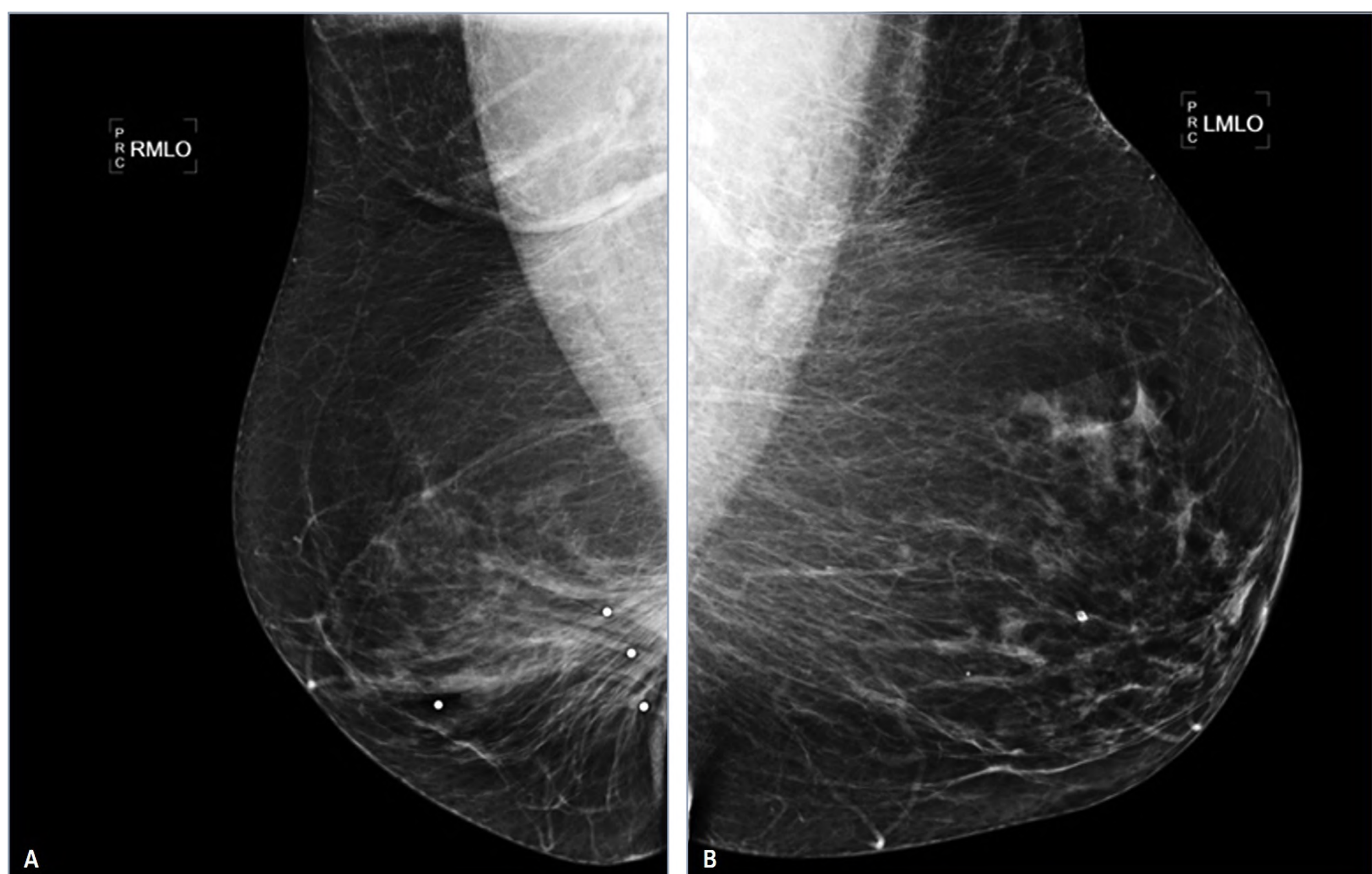
Como tratamentos complementares à cirurgia, foram realizadas radioterapia e hormonoterapia com inibidor de aromatase (anastrozol). Optou-se pela não realização de adjuvância com quimioterapia pela idade da paciente, pela presença de comorbidades e por apresentar um perfil hormonal favorável à realização de hormonoterapia.

Até o momento, a paciente continua em vigência de hormonoterapia com anastrozol, sem evidência de doença.



**MAMOGRAFIA PÓS-OPERATÓRIA (FIGURAS 4 E 5)**

**Figura 4** Mamografia bilateral pós-operatória em incidência craniocaudal. Pontos marcam cicatriz da cirurgia.



**Figura 5** Mamografia bilateral pós-operatória em incidência mediolateral oblíqua. Pontos marcam cicatriz cirúrgica.



COMENTÁRIOS

Quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama?

Os fatores de risco estão diretamente relacionados à exposição estrogênica durante a vida. O maior fator de risco é o sexo. Outros fatores de risco de elevada importância são: antecedentes pessoais de carcinoma *in situ* ou invasivo e antecedentes familiares de primeiro grau. Também estão relacionados: terapia combinada de reposição hormonal, radiação ionizante, obesidade, álcool e predisposição genética. Fatores relacionados à redução de risco são: atividade física, gravidez a termo em idade precoce e amamentação.

Qual é a forma de classificação do câncer de mama?

O American Joint Committee on Cancer (AJCC) estabeleceu um sistema de estadiamento, baseado no prognóstico, visando a decisões terapêuticas. Os pilares do tratamento baseiam-se em dados do estadiamento (tamanho do tumor, acometimento de linfonodos regionais e metástase a distância), expressão no tecido neoplásico dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, condição menopausal e, por fim, condições gerais da paciente (estado/desempenho).

Para o estadiamento locorregional, são utilizados o exame clínico de mamas e vias de drenagem linfática e os exames de imagem (mamografia, ultrassonografia e ressonância de mamas). O estadiamento sistêmico também está baseado em exames clínico e de imagem. Pela possibilidade de metástases sistêmicas ser muito baixa (menor que 2%), não está indicado estadiamento radiológico para pacientes em estágio clínico 0 ou I.

O estadiamento segue a classificação baseada em T (tumor), N (linfonodos) e M (metástase a distância) (Tabelas 1 e 2). O estadiamento é clínico e anatomopatológico. Com base nos três dados, o câncer pode sofrer nova reclassificação do AJCC (2010) (Tabela 3).

Tabela 1 Estádio T (TNM)

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis (Doença de Paget)	Doença de Paget da papilla não associada com carcinoma invasivo e/ou carcinoma <i>in situ</i> (CDIS ou CLIS) no parênquima mamário. Carcinoma no parênquima mamário com doença de Paget deve ser categorizado de acordo com o tamanho e as características da doença do parênquima, não considerando a presença da doença de Paget
T1	Tumor com 20 mm em sua maior dimensão

(continua)

Tabela 1 (continuação) Estádio T (TNM)

T1mi	Tumor com 1 mm em sua maior dimensão
T1a	Tumor > 1 mm e < 5 mm em sua maior dimensão
T1b	Tumor > 5 mm e < 10 mm em sua maior dimensão
T1c	Tumor > 10 mm e < 20 mm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 20 mm e < 50 mm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 50 mm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou extensão para a pele (ulceração ou nódulos de pele). Invasão exclusiva da derme não qualifica como T4
T4a	Extensão para a parede torácica, não incluída aderência e/ou extensão exclusiva para músculo peitoral maior
T4b	Ulceração e/ou nódulos satélites ipsilaterais e/ou edema de pele (incluindo <i>peau d’orange</i> ), não fechando critérios para carcinoma inflamatório
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório

Tabela 2 Estádio N (TNM)

NX	Linfonodos regionais não podem ser acessados (p.ex., previamente removidos)
N0	Sem metástases para linfonodos regionais
N1	Metástases para linfonodos axilares móveis, ipsilaterais, de níveis 1 e 2
N2	Metástases para linfonodos axilares de níveis 1 e 2 clinicamente fixos ou aderidos; linfonodos de cadeia mamária interna ipsilaterais clinicamente detectados na ausência de metástase evidente para linfonodos axilares
N2a	Metástases para linfonodos axilares de níveis 1 e 2 clinicamente fixos ou aderidos uns aos outros ou a outras estruturas
N2b	Linfonodos de cadeia mamária interna ipsilaterais clinicamente detectados na ausência de metástase evidente para linfonodos axilares
N3	Metástase para linfonodos infraclaviculares ipsilaterais (nível 3) com ou sem envolvimento de níveis 1 e 2 axilares, ou linfonodos clinicamente detectáveis em cadeia mamária interna ipsilateral com envolvimento clinicamente evidente de níveis 1 e 2 axilares, ou metástase em linfonodos supraclaviculares com ou sem comprometimento de linfonodos axilares ou de cadeia mamária interna
N3a	Metástases para linfonodos infraclaviculares ipsilaterais
N3b	Metástases para linfonodos de cadeia mamária interna ipsilaterais juntamente com comprometimento de linfonodos axilares
N3c	Metástases para linfonodos supraclaviculares ipsilaterais



Tabela 3 Estadiamento clínico do câncer de mama (AJCC, 2010)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T0	N1mi	M0
	T0	N1mi	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

### **Quais são os principais tipos histológicos e as suas influências no prognóstico?**

Os carcinomas são os tipos histológicos mais frequentes, enquanto as neoplasias com diferenciação mesenquimal são muito raras. Dentre os carcinomas, os ductais invasivos são os mais prevalentes.

Inúmeros fatores prognósticos e preditivos têm sido pesquisados, com o estado da axila, seguido do tamanho do tumor as variáveis de maior impacto. Outras variáveis anatomopatológicas clássicas também podem ser utilizadas com essa finalidade, como, por exemplo, tipo histológico, graus histológico e nuclear, comprometimento vascular, expressão de receptores hormonais e amplificação do oncogene HER-2. A presença de receptores hormonais é um bom fator preditivo à resposta terapêutica, enquanto a superexpressão de HER-2/neu implica menor sobrevida geral e controle da atividade da doença; porém, constitui fator preditivo de resposta a antracíclicos e ao anticorpo monoclonal trastuzumabe.

O estudo de várias sequências gênicas no câncer de mama resultou no reconhecimento de, pelo menos, cinco subtipos genéticos intrínsecos: basal-símile, HER-2, luminais A e B e tipo mama normal. O tipo basal-símile leva esse nome por causa do seu padrão de expressão de genes comuns às células basais da glândula mamária, mas diferenciadas, precursoras das células epiteliais glandulares e das células mioepiteliais. As neoplasias desse tipo não apresentam expressão de receptores hormonais, nem de HER-2, e se caracterizam pela presença de células com alta atividade proliferativa e expressão variável de citoqueratinas basais (CK5/6 e CK17) e por marcadores musculares lisos. O tipo HER-2 caracteriza-se pela negatividade na expressão de RE e genes relacionados e expressão de genes relacionados ao HER-2. Junto com o subtipo basal-símile, constitui o grupo mais agressivo e com pior prognóstico. Os tipos luminais mostram expressão de genes de células diferenciadas, com expressão de receptores hormonais e outros marcadores de células com função glandular. Estão associados a melhor prognóstico, particularmente o subtipo A, o mais diferenciado.

Esses grupos genéticos ainda são bastante heterogêneos e refletem aproximadamente a apresentação anatomopatológica clássica dos carcinomas mamários. Carcinomas luminais correspondem às neoplasias RE-positivas. Luminais A correspondem aos tumores bem diferenciados, com forte expressão de RE e negatividade de HER-2. Os demais luminais (B e C) contêm tumores RE-positivos e HER-2 superexpresso. Carcinomas HER-2 correspondem às neoplasias RE-negativas e com amplificação de HER-2. Já os carcinomas basal-símeis são tumores pouco diferenciados, sem expressão de receptores hormonais ou HER-2, denominados triplo-negativos.



### **De que modo é feito o diagnóstico do câncer de mama?**

O diagnóstico clínico é feito por meio da identificação de áreas de abaulamento ou retração, de fluxo papilar e da palpação de nódulo ou massa. Os exames de imagem se prestam ao diagnóstico precoce, permitindo a conduta com base na normalização de BI-RADS® para mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética. A obtenção de material histológico para elucidação diagnóstica pode ser feita por biópsia percutânea ou cirúrgica.

### **Quais são as modalidades de tratamento do câncer de mama?**

O tratamento é constituído por um conjunto de modalidades que inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia.

A cirurgia pode ser radical ou conservadora, com ou sem reparação do defeito estético. As cirurgias radicais são representadas pelas mastectomias, realizadas por meio da retirada da glândula mamária, com pele, complexo areolopapilar e músculo peitoral maior e menor (técnica de Halsted), preservando o músculo peitoral maior (técnica de Patey), ou ambos (técnica de Madden). Mastectomias mais conservadoras incluem aquelas com preservação de pele e até do complexo areolopapilar. As cirurgias conservadoras incluem as técnicas com preservação parcial da glândula mamária, que, em virtude disso, mesmo em tumores com axilas negativas, as pacientes necessitam sofrer radioterapia adjuvante. Dentre as cirurgias conservadoras, as denominações usualmente utilizadas são quadrantectomia, tumorectomia, lumpectomia e ressecção segmentar de mama.

A radioterapia é indicada como terapia adjuvante nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora, e naquelas que sofreram mastectomia radical por tumores localmente avançados e/ou axila francamente acometida, objetivando melhorar o controle locorregional.

A hormonioterapia tem finalidade de ablação estrogênica, prescrita, geralmente, na adjuvância em pacientes portadoras de tumores que expressam receptor estrogênico. A hormonioterapia inclui desde a ablação ovariana por meio cirúrgico, radioterápico ou análogos do GnRH, passando pelos moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERMs), como o tamoxifeno e o raloxifeno, indo aos inibidores da enzima aromatase, como o letrozol e o anastrozol. A prescrição de tais modalidades baseia-se na faixa etária ao diagnóstico.

A quimioterapia sistêmica pode ser adjuvante ou neoadjuvante. A neoadjuvante, prescrita antes do tratamento locorregional, tem por finalidade principal a diminuição tumoral e a consequente radicalidade cirúrgica. Existem inúmeros esquemas prescritos com base na análise dos fatores prognósticos.

A imunoterapia é baseada no uso do anticorpo monoclonal transtuzumabe, prescrito em pacientes com expressão do HER-2/neu.



### Tratamento do câncer de mama de estágio inicial (I e II)

A cirurgia conservadora é o método apropriado para o tratamento primário da maioria das mulheres com câncer de mama estádios I e II, sendo preferível por causa da sobrevida equivalente entre a mastectomia total e a dissecação axilar com preservação da mama. A recomendação técnica para a conservação da mama inclui: excisão local do tumor primário com margens livres, dissecação dos linfonodos de níveis I e II, ou biópsia do linfonodo sentinela, e irradiação da mama.

A identificação do linfonodo sentinela é feita por meio da cintilografia mamária no pré-operatório, associadas às técnicas de localização por gamma-probe e injeção de azul patente peritumoral no intraoperatório. Nas pacientes com linfonodo sentinela negativo no exame intraoperatório, os demais linfonodos axilares podem ser preservados. A taxa de acurácia da biópsia do linfonodo sentinela, comparativamente à dissecação axilar dos níveis I e II, nessas pacientes, fica em torno de 98%.

Pacientes com câncer de mama em estágio inicial, submetidas à cirurgia conservadora, apresentam taxa de sobrevida global semelhante àquelas submetidas à cirurgia radical. Todavia, independentemente da técnica utilizada, os índices de recidiva local são maiores naquelas que têm a mama conservada.

Algumas contraindicações devem ser consideradas:

- Mulheres com tumores multicêntricos, incluindo aquelas com doença multifocal ou microcalcificações difusas detectadas pela mamografia (comprometimento intraductal extenso traduzida por CDIS presente em mais de 25%, comparativamente ao tumor invasivo).
- Pacientes em que a cirurgia conservadora produz um resultado cosmético inaceitável, como aquelas com tumores relativamente grandes em relação à mama.
- Contraindicações à radioterapia pós-operatória: Irradiação prévia da mama, doenças vasculares do colágeno, debilidades físicas com prejuízo da capacidade de abdução e adução do membro superior.
- Gravidez de primeiro ou segundo trimestre, em virtude da radioterapia adjuvante.
- Desejo da paciente pela cirurgia radical.

A irradiação adjuvante deve incluir todo o volume mamário, pelo uso de equipamentos de megavoltagem (cobaltoterapia ou aceleradores lineares de 4 a 6 Mv), até uma dose de 4.500 a 5.000 cGy em um período de 4 a 5 semanas, com dose variando de 180 a 200 cGy em cinco frações semanais. As pacientes com linfonodos axilares comprometidos por metástase têm o campo de irradiação, bem como a dose, estendido para a fossa supraclavicular (4.500 a 5.000 cGy, com taxa de 180 a 200 cGy por fração). O *boost*, como reforço da dose de irradiação, deve ser feito no leito tumoral utilizando radiação X ou gama, braquiterapia ou elétrons em dose de 1.000 a 1.500 cGy. A irradiação mamária segue as orientações da International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991 e 1996.



A quimioterapia adjuvante deve ser realizada nas pacientes da pré-menopausa ou naquelas na pós-menopausa com receptor estrogênico negativo. São excluídas as portadoras de tumores considerados de “baixo risco” para recorrência, definidos como aqueles com diâmetro igual ou menor a 10 mm, grau histológico I, receptor estrogênico positivo e ausência de invasão vascular ou linfática.

As pacientes com receptor de estrogênio positivo são beneficiadas com a hormonoterapia baseada na terapia com tamoxifeno (pré e pós-menopausa) ou inibidores da aromatase (anastrozol/letrozol). Nas pacientes menopausadas com risco elevado de fenômenos tromboembólicos, a escolha deve recair sobre os inibidores da aromatase.

### **Seguimento oncológico**

O seguimento da paciente operada por câncer de mama é motivo de controvérsias ainda não esclarecidas. Os pontos discordantes dizem respeito à forma como deveria ser feita, a que intervalo os retornos ao médico deveriam ocorrer e quais exames a paciente deveria realizar. Pelo risco 20 vezes maior, em relação à população geral, de câncer na mama contralateral, a mamografia é particularmente importante visando à detecção de tumores iniciais na mama oposta e à recidiva local naquelas tratadas por cirurgia conservadora.

A American Society of Clinical Oncology (Asco) não recomenda sistematicamente a realização do hemograma, bioquímico, radiografia de tórax, cintilografia óssea e ultrassonografia hepática na rotina do seguimento oncológico. A orientação é que a consulta tenha exame físico a cada 3 e 6 meses nos primeiros 3 anos, a cada 6 e 12 meses nos 2 anos seguintes, e anual, posteriormente. A mamografia deve sempre ser realizada anualmente.

A investigação da metástase de câncer de mama deve incluir, inicialmente, o exame clínico e a história detalhada, pesquisando novos sintomas, bem como modificações de sintomas antigos. É importante, antes de interpretar os novos exames do acompanhamento da paciente, obter dados dos exames anteriores. A cintilografia óssea, a radiografia do tórax, a ultrassonografia hepática e o marcador tumoral 15.3 são exames que dependem da interpretação comparativa. O fígado pode ser examinado adequadamente pela ultrassonografia e complementado pela tomografia computadorizada (TC). As metástases cerebrais normalmente dispensam rastreamento. A presença de sintomas neurológicos determina a escolha do exame, que, normalmente, é a ressonância magnética (RM) contrastada, por oferecer melhores informações. A cintilografia óssea é o método mais sensível para rastrear metástase óssea, embora a TC do tórax seja o mais preciso, com melhor relação custo-benefício, na detecção de metástase, com exceção dos ápices, diafragma, espaço aórtico-pulmonar e hilos pulmonares, nos quais a RM pode ser um pouco mais precisa, porém, com um maior custo. Nas instituições públicas de recursos limitados, a radiografia do tórax pode servir como um rastreador de metástase pulmo-

nar e pleural. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluorodesoxiglicose (FDG) parece ser um método promissor, mais preciso do que a TC ou a RM para detecção de metástases. No futuro, deverá representar o exame padrão-ouro com esse fim, embora, para a realidade brasileira, ainda represente uma alternativa de custo elevado e pouco acessível.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003; 40:807-14.
2. Berry D, Cirrincione C, Henderson IC, Citron M, Budman DR, Goldstein L et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658-67.
3. Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6.ed. New York: Springer, 2002. p.171-80.
4. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005; 104:20-9.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.
6. Douglas-Jones AG, Pace DP. Pathology of R4 spiculated lesions in the breast screening programme. *Histopathology* 1997; 30:214-20.
7. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91(8 Suppl):1679-87.
8. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.
9. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES, Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5):462-6.
10. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:105-18.
11. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27:219-26.



12. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5108-16.
13. Sobin LH, Wittekind Ch (eds.). International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours. 6.ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
14. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103:492-500.

## Questões

**1. Qual(is) são o(s) método(s) ideal(is) de rastreamento do câncer de mama para a paciente em questão?**

- a. USG de mamas.
- b. Mamografia.
- c. Ressonância magnética de mamas.
- d. USG de mamas + mamografia.
- e. Ressonância magnética de mamas + mamografia.

**2. Qual é o método ideal para o diagnóstico histológico da lesão identificada na mamografia?**

- a. *Core biopsy* guiada por ultrassonografia.
- b. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia.
- c. Biópsia incisional.
- d. Nodulectomia.
- e. Mamotomia guiada por ultrassonografia.

**3. É considerado fator de bom prognóstico:**

- a. Superexpressão de HER-2.
- b. Subtipo molecular basal.
- c. *Peau d'orange* ao exame clínico.
- d. Receptores hormonais positivos.
- e. KI67 70%.

# Câncer de Mama Localmente Avançado | CASO 91

Fernanda Barbosa Coelho Rocha

José Roberto Morales Piato

Max Senna Mano

## IDENTIFICAÇÃO

J.A.M., 59 anos de idade, negra, solteira, auxiliar de nutrição, natural de Barra, Bahia, procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Nódulo em mama direita há 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere aparecimento de nódulo em mama direita, com crescimento progressivo por, aproximadamente, 6 meses. Realizada biópsia percutânea por agulha grossa, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica (HAS), em uso de anlodipina, clortalidona e losartana. Depressão, em uso de sertralina. Tabagista há 10 anos (20 cigarros/dia).

**Antecedentes familiares** Nega antecedentes.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos e menopausa aos 52 anos de idade. Nega uso de terapia hormonal.



**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada.
- PA: 130 × 90 mmHg.
- Altura: 1,64 m.
- Peso: 75 kg.
- IMC: 27,9 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas de médio volume, com discreta ptose (Figura 1).
- Tumor palpável em quadrantes laterais da mama direita, de aproximadamente 8 cm de diâmetro, móvel em relação à parede torácica, com retração de pele, porém, sem invasão da mesma. Mama esquerda sem alterações (Figura 2).
- Conglomerado linfonodal fixo palpável em axila direita.
- Axila esquerda sem linfonodos palpáveis.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

*Exame anatomopatológico obtido por meio de biópsia por agulha grossa*

- Carcinoma ductal invasivo, grau histológico 2, grau nuclear 2.
- Receptor de estrogênio: > 66%.
- Receptor de progesterona: negativo; HER-2 negativo; Ki67 30%. Perfil Luminal B com base no estudo imuno-histoquímico.

**Punção por agulha fina de linfonodos em axila direita** Quadro citológico de carcinoma metastático.

### De imagem

*Mamografia (Figuras 3 e 4)*

- Mamografia bilateral: Nódulo irregular, com calcificações pleomórficas associadas, em JQL de mama direita, medindo cerca de 7 cm, com espículas em direção à pele.
- Linfonodos axilares densos à direita, medindo cerca de 3,5 cm (BI-RADS® 5).

*Ultrassonografia (Figura 5)*

- Mama direita: Nódulo sólido, hipoecogênico, microlobulado e irregular, em junção do quadrante lateral (JQL) de mama direita, medindo 7,2 × 5,5 × 5 cm (BI-RADS® 5).

*Ressonância magnética das mamas (Figura 6)*

- Volumoso nódulo irregular e espiculado, com realce heterogêneo predominantemente periférico e com curva cinética do tipo *wash out*, em íntimo contato com a pele, com retração, ocupando terços anterior e médio dos quadrantes laterais de mama direita. O nódulo mede  $7,2 \times 5,2 \times 5,5$  cm.
- Linfonodomegalias axilares à direita, medindo 3,5 cm, nos níveis I, II e III (BI-RADS® 5).

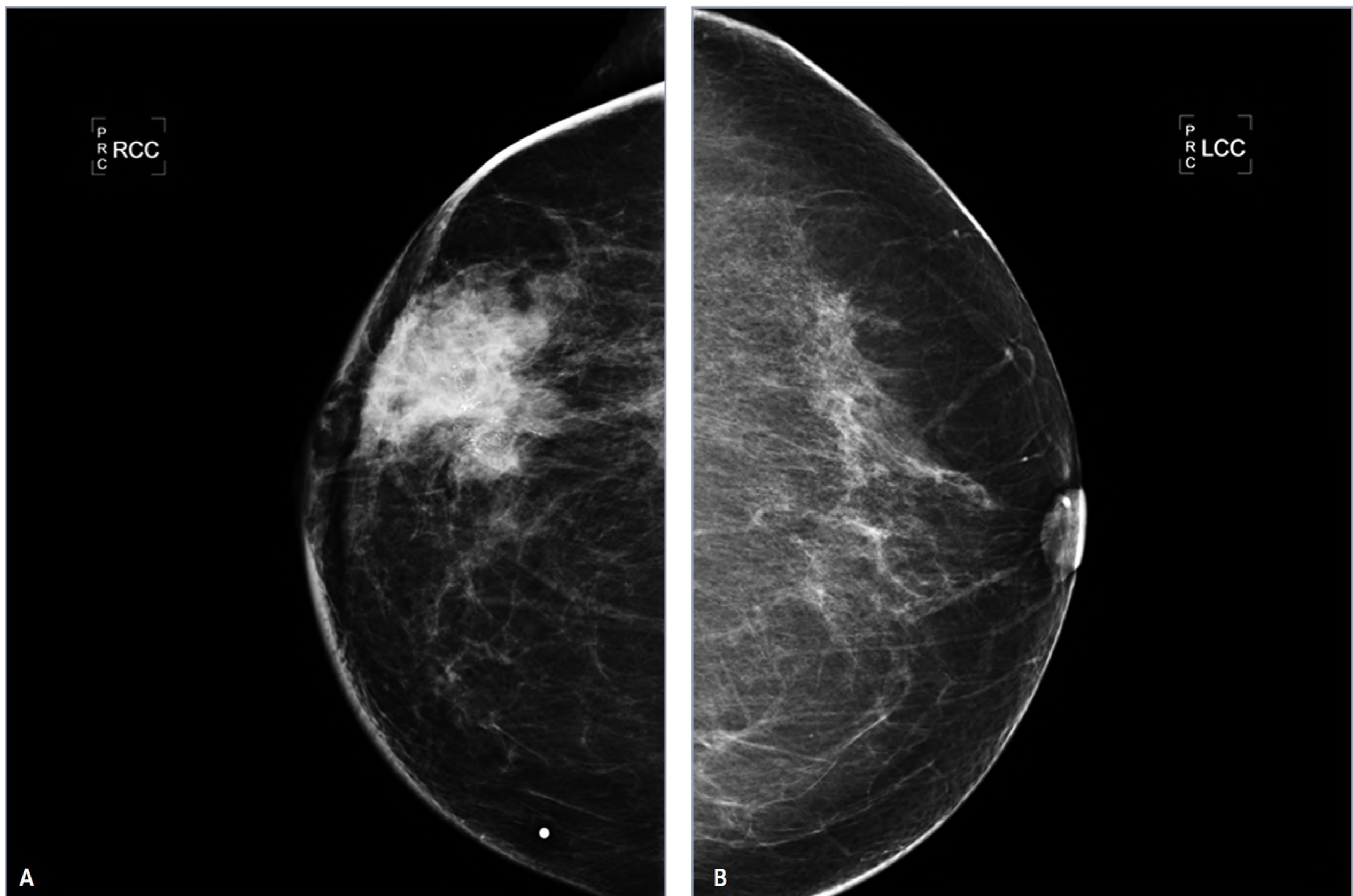


**Figura 1** Exame físico. 9

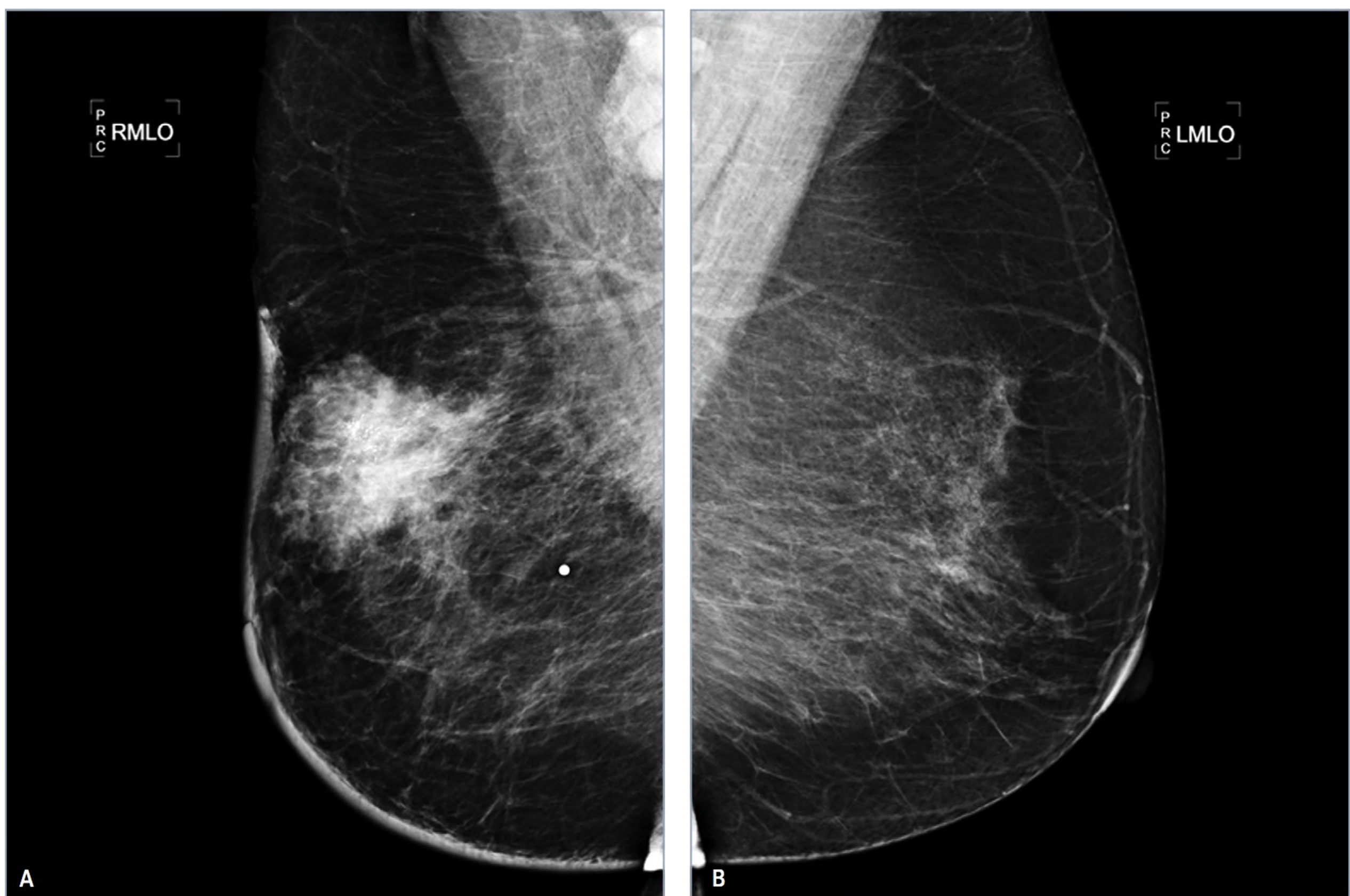


**Figura 2** Exame físico. 9



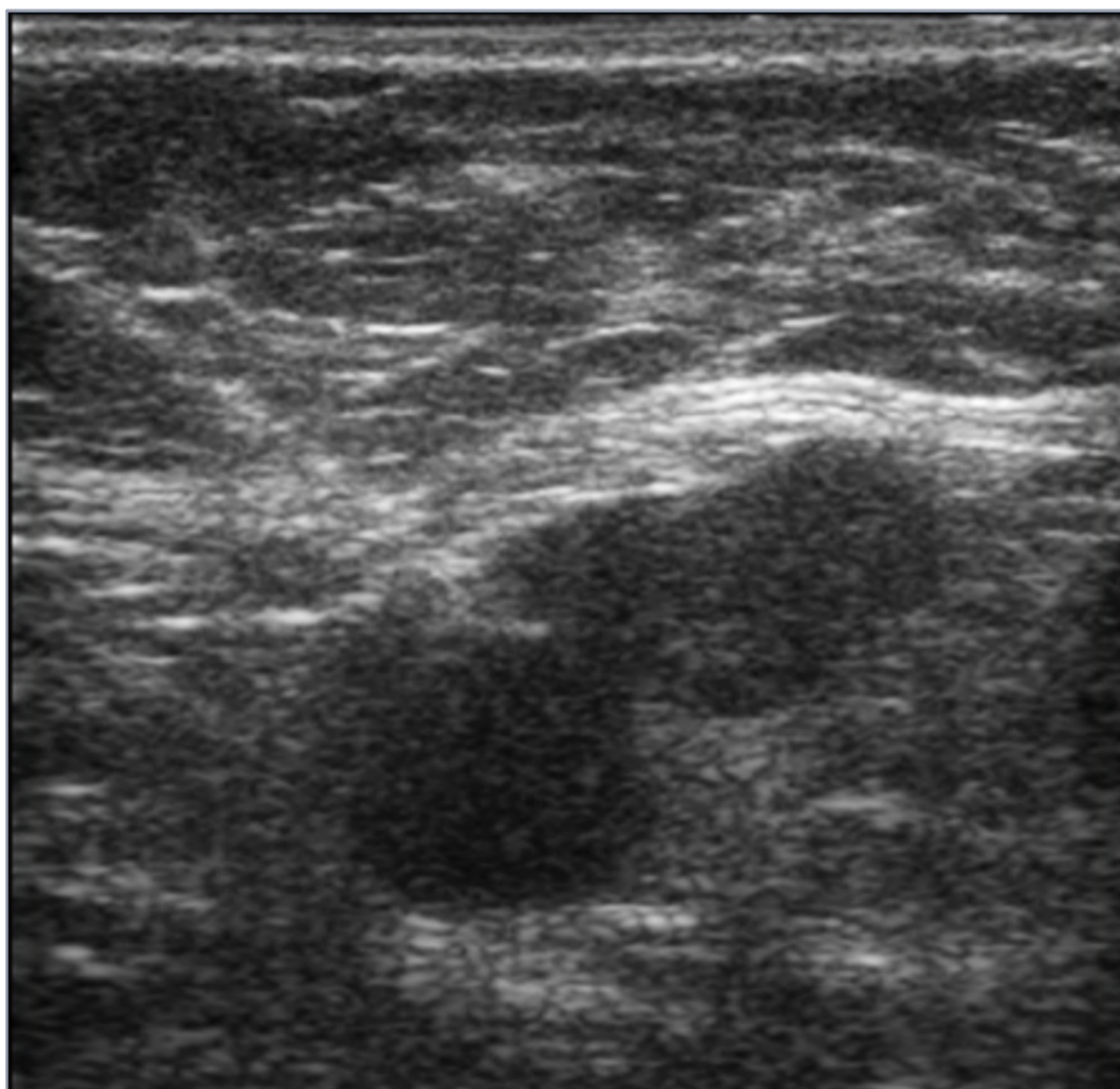


**Figura 3** Mamografia bilateral, em incidência craniocaudal.

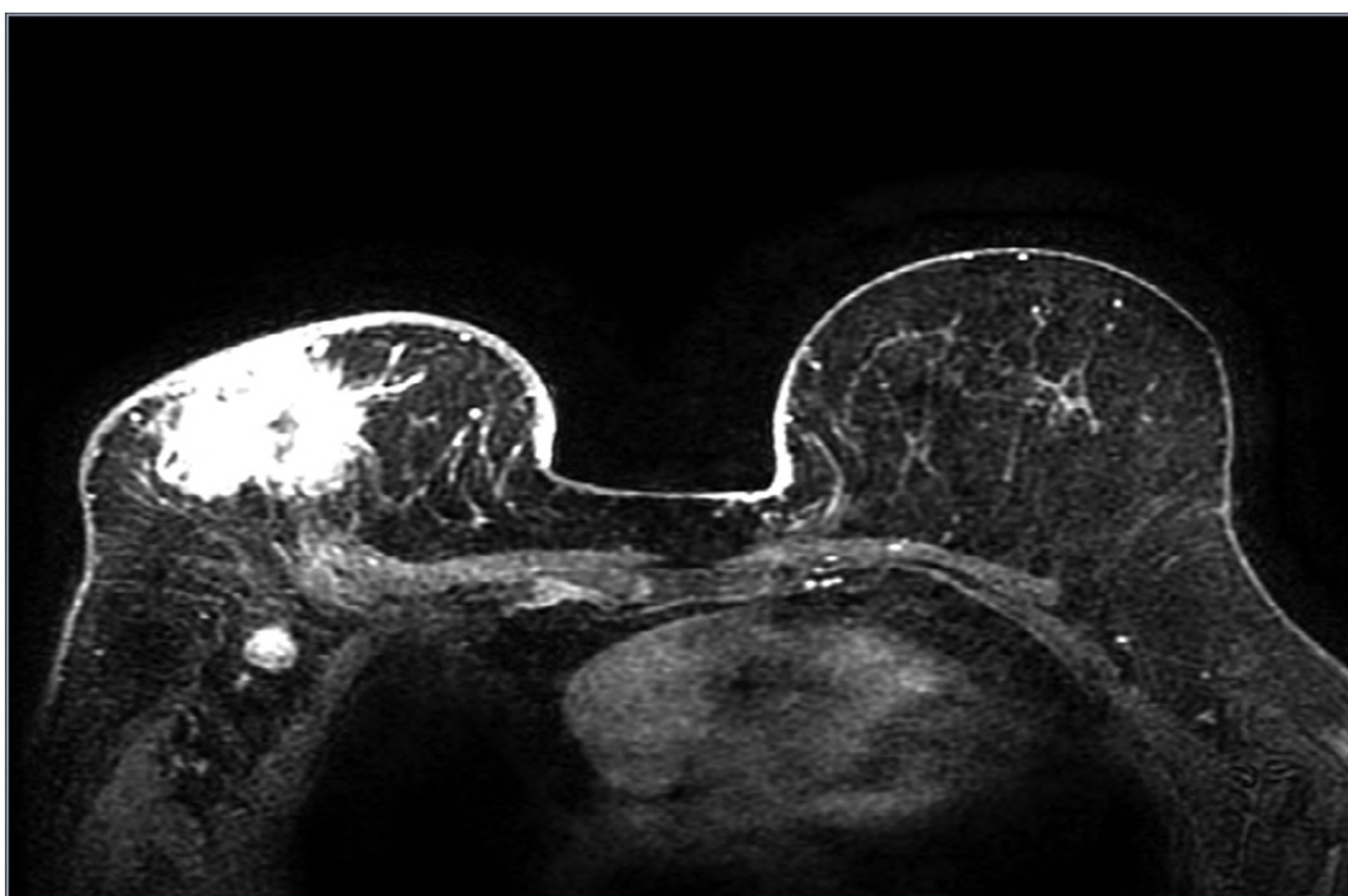


**Figura 4** Mamografia bilateral, em incidência mediolateral.





**Figura 5** Biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia de mama direita.



**Figura 6** Ressonância nuclear magnética.



**Tomografia** Tórax, abdome e pelve: Ausência de alterações sugestivas de metástases a distância.

**Cintilografia óssea** Baixa probabilidade de metástases ósseas.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

#### *Provisório*

- Câncer de mama localmente avançado à direita.
- Estádio clínico: cT3 cN2 cMx.

#### *Definitivo*

- Carcinoma ductal invasivo localmente avançado em mama direita, subtipo Luminal B.
- Estádio: cT3 cN2 cM0 - IIIA.

## TRATAMENTO

Optou-se pela realização de quimioterapia neoadjuvante como escolha terapêutica inicial, com marcação da pele com tinta nanquim, para posterior planejamento cirúrgico (Figuras 1 e 2).

A paciente recebeu quimioterapia com 4 ciclos de adriamicina e ciclofosfamida em intervalos de 3 semanas, seguidos de 8 ciclos de taxano, com intervalos semanais, e apresentou resposta clínica parcial, com regressão da lesão em menos de 50% da área original.

Após a realização de quimioterapia neoadjuvante, foram feitos os exames de controle (mamografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética) após o término do tratamento quimioterápico, com o objetivo de avaliar a resposta radiológica à terapia quimioterápica e de planejar o procedimento cirúrgico. Os exames confirmaram a presença de resposta parcial inferior a 50% da área do tumor original.

O tratamento cirúrgico escolhido foi a mastectomia radical modificada à direita, com reconstrução imediata pela equipe de cirurgia plástica com prótese expansora, já que a relação entre o tamanho da lesão residual e o tamanho da mama da paciente impossibilitou a realização de cirurgia conservadora.

### Exame anatomopatológico final

Produto de mastectomia radical modificada à direita, com as seguintes características:

- Carcinoma ductal invasivo, grau histológico 2, grau nuclear 2.
- Tamanho da lesão residual: 4,5 cm no maior eixo.
- Margens cirúrgicas livres de neoplasia.

Critérios de resposta patológica:

- Presença de alterações regressivas associadas ao tratamento quimioterápico prévio em cerca de 50% da área tumoral, caracterizada por fibrose, edema e infiltrado inflamatório, grau 3 de Chevalier; sem resposta patológica completa pelo critério NSABP.
- Linfonodos axilares: Ausência de metástase em 30 linfonodos dissecados (00/30).
- Estadiamento patológico: ypT2 ypN0 ypMx.

Posteriormente, a paciente foi encaminhada para a realização de radioterapia adjuvante. Hoje em dia, está em uso de hormonoterapia com tamoxifeno, 20 mg/dia, e encontra-se em seguimento no Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP há aproximadamente 2 anos, sem sinais de recidiva local ou doença a distância até o momento.

## COMENTÁRIOS

O termo “localmente avançado” refere-se a estágio avançado do câncer de mama, porém, não metastático, e engloba diferentes cenários. De acordo com a classificação do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Unión Internacional contra el Câncer (UICC), tumores no estágio III são definidos como localmente avançados. Já a definição proposta por Hortobagyi et al., inclui, na definição de doença localmente avançada, a presença de um dos seguintes critérios: tamanho tumoral avançado (T3, ou seja, maior de 5 cm), envolvimento de parede torácica, pele, ou ambos (T4a, T4b e T4c), doença linfonodal avançada (linfonodos axilares fixos, envolvimento de linfonodos supra ou infraclaviculares ou da cadeia mamária interna) e carcinoma inflamatório (T4d). De acordo com esse conceito, pacientes estadiadas como IIB também são consideradas portadoras de tumor localmente avançado. Esse grupo reúne todas as portadoras de doença em estágio IIIA (T0N2; T1/2N2; T3N1/2), IIIB (T4N0-2), IIIC (qualquer T, N3) e um subgrupo do estágio IIB (T3N0).

A proporção de casos de câncer de mama detectados nos estádios III e IV, ou seja, localmente avançados ou metastáticos, oscila entre 10 a 20% do total dos casos de câncer de mama diagnosticados no mundo, podendo alcançar até 60% dos novos casos em alguns países em desenvolvimento. De acordo com informações levantadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período entre 2000 e 2006, a proporção do diagnóstico do câncer de mama nos estádios III e IV, no Brasil, foi de, respectivamente, 36 e 12%.

## Diagnóstico

O câncer de mama localmente avançado envolve uma entidade clínica heterogênea. O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos e na análise histológica.

O diagnóstico inicial baseia-se na biópsia percutânea, de preferência, por agulha grossa. O diagnóstico pré-operatório, além de definir o tipo histológico, permite a aná-



lise, por imuno-histoquímica, dos receptores de estrogênio, progesterona e HER-2, e, também, avaliação de Ki67. Esses dados são úteis na seleção da melhor terapia neoadjuvante.

Pacientes portadoras de neoplasia maligna das mamas localmente avançada devem ser cuidadosamente estadiadas, para que se possa estabelecer com precisão a extensão local, regional e sistêmica da doença. O estadiamento consiste em anamnese completa e exame clínico detalhado, os quais, na maioria dos casos, apresentam-se com tumor mamário palpável e, às vezes, até visível. Envolvimento linfonodal extenso também pode estar presente.

Com relação aos exames de imagem, a mamografia bilateral é imprescindível, devendo ser complementada por ultrassonografia mamária, quando necessário. A ressonância nuclear magnética também pode ser empregada.

Exames de rastreamento para pesquisa de metástase à distância devem sempre ser realizados, como tomografia de tórax, abdome e pelve e cintilografia óssea. Quando a tomografia não for possível, a radiografia de tórax e a ultrassonografia de abdome e pelve devem ser empregados como substitutos.

### **Princípios do tratamento**

O tratamento do carcinoma de mama localmente avançado exige uma estratégia multidisciplinar, com a combinação do tratamento sistêmico, cirúrgico e radioterápico.

Atualmente, o papel da quimioterapia neoadjuvante já se encontra bem estabelecido na literatura como opção de tratamento inicial de tumores localmente avançados. A vantagem da quimioterapia neoadjuvante está no fato de ela permitir uma avaliação de resposta *in vivo*. Assim, pode-se oferecer às pacientes “não respondedoras” alternativas de tratamento. Adicionalmente, como resultado à diminuição do tamanho inicial do tumor, pode-se aumentar a taxa de cirurgias mais conservadoras, oferecendo cirurgias menos radicais, com preservação da mama. Vale ressaltar que as taxas de sobrevida de pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante são equivalentes, tornando tanto a cirurgia quanto a quimioterapia em tratamentos iniciais possíveis e razoáveis para casos localmente avançados.

### **Quimioterapia neoadjuvante**

Os regimes de quimioterapia variam de acordo com diversos ensaios clínicos, embora a maioria tenha por base esquemas que incluem os antracíclicos. Na ausência de contraindicações médicas, o esquema ideal de quimioterapia deve incluir antracíclicos e taxanos. Esses medicamentos produzem taxa de resposta objetiva, parcial ou completa, em torno de 50 a 70% em pacientes não expostas previamente à quimioterapia. O trastuzumabe pode ser usado em associação à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com HER-2 fortemente positivo.

**Hormonoterapia neoadjuvante**

A terapia endócrina também foi testada na terapia primária de pacientes com câncer de mama localmente avançado e receptor de estrogênio positivo. Há indicações de que os tumores com perfil molecular Luminal A são os melhores candidatos a esta estratégia. Inicialmente, a prática era reservada a pacientes com condições clínicas desfavoráveis e com contraindicações à cirurgia ou hormonoterapia. A maior parte dos estudos citados em literatura é baseada no uso do tamoxifeno, com taxa de resposta objetiva em torno de 33%. Estudos randomizados realizados em pacientes menopausadas mostraram a superioridade dos inibidores da aromatase, com aumento das taxas de resposta frente ao tamoxifeno.

**Tratamento cirúrgico**

O tratamento cirúrgico eletivo do câncer de mama localmente avançado tem sido a mastectomia radical. O impacto da reconstrução mamária imediata nas pacientes com doença localmente avançada é discutida com frequência, parecendo aumentar discretamente a morbidade cirúrgica inicial, sem comprometer o início do tratamento sistêmico e as taxas de sobrevida total e livre de doença.

A cirurgia conservadora pós-quimioterapia neoadjuvante, nas pacientes que experimentam redução tumoral, é motivo de ensaios clínicos e descrição de séries. Existem diversas propostas de procedimentos para avaliação da regressão tumoral após a quimioterapia neoadjuvante. A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica o exame clínico como critério para avaliar a resposta do tumor à terapia neoadjuvante. A utilização de outros exames para determinar a avaliação da resposta à quimioterapia torna-se pertinente, principalmente para melhorar a acurácia do exame clínico a fim de estabelecer o tipo de cirurgia ou, até mesmo, a mudança no tratamento. Outros métodos propedêuticos, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética com gadolínio, têm sido propostos, associados ao exame clínico, para avaliar a regressão tumoral.

**Seguimento oncológico**

Segundo recomendações do National Cancer Institute (NCI), o exame físico e anamnese devem ser feitos a cada 4 meses nos dois primeiros anos, e semestralmente nos anos seguintes. A mamografia deve ser solicitada a cada 6 meses nos primeiros 2 anos e anualmente passado esse período. Os exames de imagem podem ser indicados mediante observações e queixa clínica. A ultrassonografia endovaginal periódica, em pacientes que utilizam tamoxifeno, não é recomendada pela American Cancer Society, dada a ocorrência elevada de falsos-positivos e o aumento no número de procedimentos investigativos invasivos e desnecessários.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Barbosa EM, Donoso NF, Osório CA, Alves EM, Waldvogel FC, Oliveira CT et al. Tumor residual pós-quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama: impacto sobre o tratamento cirúrgico conservador. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999; 21(4):187-92.
2. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3480-6.
3. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(2):457-72.
4. Filassi JR, Ricci MD. Câncer de mama localmente avançado. In: Piato S, Piato JRM (eds.). *Doenças da mama*. 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p.180-5.
5. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES, Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5):462-6.
6. Garces CA, Cance WG. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Am Surg* 2004; 70(7): 565-9.
7. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62(12):2507-16.
8. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em: 27/07/2009.
9. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-36.

## Questões

**1. As alternativas abaixo contêm estádios do câncer de mama incluídos na definição de doença localmente avançada, exceto:**

- a. T0N2.
- b. T1N1.
- c. T4bN1.
- d. T2N2.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

**2. São exames solicitados para a pesquisa de metástase a distância em casos de câncer de mama localmente avançado, exceto:**

- a. Tomografia computadorizada de tórax.
- b. Cintilografia óssea.
- c. Tomografia computadorizada de crânio.
- d. Tomografia computadorizada de pelve.
- e. Radiografia do tórax.

**3. São benefícios relacionados à quimioterapia neoadjuvante, exceto:**

- a. Melhora da sobrevida livre de doença.
- b. Avaliação de resposta *in vivo*.
- c. Realização de cirurgia conservadora.
- d. Avaliação mais precisa do prognóstico.
- e. Redução do volume tumoral.





# Carcinoma Inflamatório da Mama | CASO 92

Daniele Carvalho Calvano Mendes

Marcos Desidério Ricci

Max Senna Mano

## IDENTIFICAÇÃO

R.C.N., 47 anos de idade, branca, casada, costureira, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Aumento do volume da mama esquerda há 2 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente relata aumento do volume da mama esquerda há 2 meses, associado a endurecimento da mama e à mudança na coloração da derme. Procurou um médico da Unidade Básica de Saúde, sendo tratada com antibiótico por 21 dias, com piora do quadro. Em consulta de retorno, foi encaminhada a mastologista de centro especializado.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Nega histórico de câncer na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 10 anos de idade. Ciclos menstruais regulares. Cirurgia de laqueadura tubária realizada aos 37 anos de idade.



**Antecedentes sexuais** Vida sexual ativa.

**Antecedentes obstétricos** Primípara. Parto normal aos 35 anos de idade. Não amamentou.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, afebril, anictérica, eupneica.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- IMC: 26 kg/m<sup>2</sup>.
- CA: 82 cm.
- Sistema cardiovascular: Ritmo cardíaco regular em dois tempos. Bulhas normofonéticas sem sopros.
- Sistema respiratório: Murmúrio vesicular fisiológico, sem ruídos adventícios.

### Ginecológico

- Mamas: Assimétricas à custa de aumento de volume, edema e superfície da pele à esquerda. Discreto eritema periareolar à esquerda. Parênquima mamário globalmente endurecido à esquerda com espessamento de pele e folículos pilosos caracterizando aspecto em casca de laranja (*peau d'orange*) (Figura 1). Mama direita sem anormalidades. Cadeias linfonodais supra e infraclaviculares sem anormalidades palpáveis. Linfonodo axilar esquerdo palpável, de consistência endurecida.



**Figura 1** Aspecto *peau d'orange* na pele da mama com discreta hiperemia periareolar. ☞

- Abdome: Plano, flácido, indolor. Ausência de visceromegalias palpáveis. Ruídos hidroaéreos normoativos.
- Extremidades: Bem perfundidas, sem edema.
- OGE: Vulva e vagina com trofismo preservado para a idade. Sem lesões aparentes.
- Especular: Paredes vaginais sem mudanças na coloração. Colo epitelizado, sem lesões aparentes. Conteúdo vaginal fisiológico.
- Toque: Útero intrapélvico de tamanho e consistência normais, em AVF. Anexos palpáveis de tamanho normal. Ausência de dor à mobilização do colo ou ao toque bimanual.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

- Mamografia (Figura 2): Extensa lesão parenquimatosa espiculada ocupando a região central da mama esquerda associada a calcificações heterogêneas. Espessamento da derme sobrejacente à lesão (BI-RADS® 5).



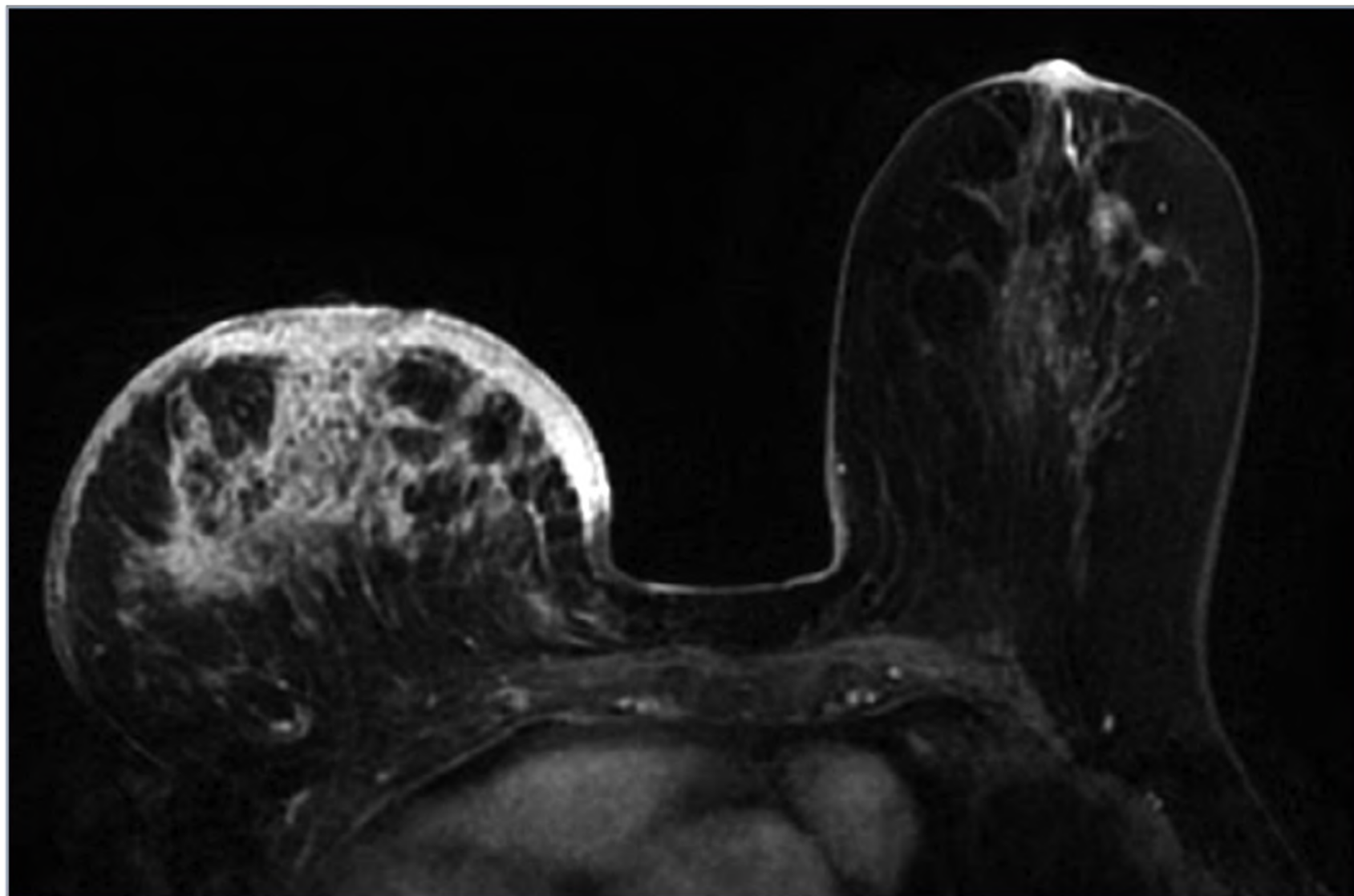
**Figura 2** Mamografia mediolateral oblíqua esquerda da paciente de 47 anos de idade.

Fonte: Cedida por Luciano Fernandes Chala, Instituto de Radiologia do HCFMUSP.



- Indicada biópsia por agulha grossa tipo *core biopsy* guiada por ultrassonografia da lesão identificada em região retroareolar e biópsia tipo *punch* incluindo a pele.
- Ultrassonografia: Área de infiltrado heterogêneo (espiculado) no parênquima mamário com edema de pele e subcutâneo sobrejacente em quadrantes mediais e região retroareolar esquerda. Mama direita sem anormalidades (BI-RADS® 5).

### *Ressonância magnética mamária (Figura 3)*



**Figura 3** Ressonância magnética mamária esquerda da paciente de 47 anos de idade com diagnóstico de carcinoma inflamatório de mama esquerda.

Fonte: Cedida por Luciano Fernandes Chala. Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Síndrome inflamatória da mama.

### Diagnóstico etiológico

- Carcinoma localmente avançado da mama com comprometimento da pele.
- Mastite.
- Dermatite generalizada.
- Carcinoma inflamatório de mama.
- Carcinoma localmente avançado da mama com comprometimento da derme, não inflamatório.

## DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma ductal invasor grau histológico 3, grau nuclear 3. Receptor de estrogênio negativo, receptor de progesterona negativo,

HER-2 positivo. Ki67: 60%. P53 positivo E-caderina positivo. Presença de êmbolos tumorais de carcinoma ductal em linfáticos da derme. Aspecto histológico sugestivo de carcinoma inflamatório ductal de mama esquerda.

Após o diagnóstico de carcinoma inflamatório de mama, a paciente foi submetida a exames de estadiamento locorregional e a distância, que incluíram: ressonância magnética mamária (Figura 3), cintilografia óssea, tomografia de abdome, pelve e tórax. Esses exames vieram sem sinais de metástases a distância. Rotina laboratorial que incluiu hemograma, provas de função hepática, DHL e fosfatase alcalina não apresentou alterações.

## CONCLUSÃO DO ESTADIAMENTO

- T4dN1M0. Estádio III.

## TRATAMENTO

A paciente foi encaminhada para quimioterapia neoadjuvante com adriamicina, ciclofosfamida por 4 ciclos, seguida por paclitaxel semanal e trastuzumabe. O quadro evoluiu com resposta clínica e radiológica completa e a paciente foi submetida à mastectomia radical modificada à esquerda e posterior radioterapia. Está sendo seguida ambulatorialmente por mastologista e oncologista clínico. Será incluída em protocolo de reconstrução mamária tardia.

O exame anatomopatológico pós-mastectomia revelou carcinoma ductal invasor grau histológico 3, grau nuclear 3. Receptor de estrogênio negativo, receptor de progesterona negativo, HER-2 positivo. Tamanho: 1,5 × 1,0 e 0,5 cm. Três linfonodos comprometidos de 22 dissecados.

## COMENTÁRIOS

### Conceito e incidência

O câncer de mama inflamatório é uma forma rara e agressiva de câncer de mama invasor, correspondendo de 1 a 10% de todos os casos de câncer de mama. Em estudos que analisaram mais de 50 mil pacientes, a incidência foi de 6,2 e 10,1% entre todos os tipos de carcinoma. A frequência do carcinoma inflamatório da mama pode variar de acordo com os critérios diagnósticos utilizados e com a natureza da instituição que analisou sua prevalência.

A doença, apesar das manifestações clínicas específicas, não é um subtipo histológico específico de carcinoma de mama. Dermatotropismo profundo manifesto por eritema, *peau d'orange*, edema e aumento da espessura da derme são características clínicas típicas. A infiltração por êmbolos tumorais da derme linfática é uma característica histopatológica patognomônica, não sendo, entretanto, condição essencial para o diagnóstico da doença.

O carcinoma inflamatório da mama tradicionalmente foi estudado em conjunto com o carcinoma mamário localmente avançado, provavelmente pela baixa frequência



da forma inflamatória. Entretanto, as informações do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) indicam tratar-se de duas entidades claramente distintas: carcinoma inflamatório e carcinoma não inflamatório estágio III. Anderson et al., em 2003, do National Cancer Institute, dos Estados Unidos, analisaram algumas características dos tumores localmente avançados, com base em dados do SEER. Foram selecionadas 2.237 pacientes com carcinoma inflamatório e 7.985 com carcinoma localmente avançado não inflamatório. As pacientes com carcinoma inflamatório tiveram um predomínio de aparecimento da doença em idade mais precoce no momento do diagnóstico (< 50 anos), tinham tumores mais indiferenciados e não expressaram receptores de estrogênio positivos.

Vários aspectos epidemiológicos do carcinoma inflamatório da mama tornaram-se aparentes por meio de estudos populacionais, como incidência maior em negras, obesidade como fator predisponente para o aparecimento na pré-menopausa e idade precoce na gestação do primeiro filho. Tais aspectos confirmam as diferenças observadas no carcinoma de mama não inflamatório. A média de idade no diagnóstico do carcinoma inflamatório é menor tanto em brancas (57 anos *versus* 62 anos) quanto em negras (52 anos *versus* 57 anos) se comparada a das pacientes portadoras de carcinoma não inflamatório nos Estados Unidos.

### **Etiopatogenia e fisiopatogenia**

Estudos em biologia molecular tentam definir uma assinatura inflamatória para diferenciar geneticamente o carcinoma de mama inflamatório. Um estudo envolvendo tecido tumoral inflamatório e linhagens celulares demonstrou superexpressão de várias moléculas envolvidas na disseminação metastática como E-caderina e mucina 1 disfuncional. Prevalência aumentada de TP53 mutado, superexpressão de RhoC e fator de crescimento endotelial favoreceram a atual compreensão da dominância do fator angiogênico no desenvolvimento da entidade clínica.

Em estudos que utilizam PCR-RT, tumores inflamatórios demonstraram níveis significativos de expressão gênica de múltiplos genes associados à angiogênese e à linfangiogênese quando comparados ao carcinoma mamário não inflamatório. O aumento de proliferação celular endotelial linfática, também validado pelos mesmos estudos, sugere que a linfangiogênese desempenha papel importante na fisiopatogenia do carcinoma inflamatório de mama.

### **DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Como comentado anteriormente, a doença não representa um subtipo histológico específico de câncer de mama. A presença de alguns achados histológicos no parênquima e na pele adjacente, em conjunto com história clínica característica, permite ao patologista sugerir o diagnóstico de carcinoma inflamatório. Viu-se que eritema, *peau d'orange*, edema e aumento da espessura da derme são características clínicas típicas que, quando



associadas à baixa incidência, conduzem a dúvida diagnóstica com entidades como a mastite ou a dermatite generalizada. A frequente confusão diagnóstica com mastite, que, por vezes, acaba motivando o atraso do tratamento adequado, pode ser evitada com história clínica que atente para a rápida progressão da doença. Além disso, o carcinoma inflamatório não se associa com febre, dor local ou leucocitose.

O achado mais comum é o eritema, que pode estar associado à sensação de calor na mama acometida. O edema comumente associado exacerba a aparência dos folículos pilosos, levando à característica *peau d'orange*. A rápida progressão, adicionada a um eritema difuso na pele da mama, distingue o carcinoma inflamatório do câncer localmente avançado negligenciado. Em casos mais avançados e agressivos, as mudanças na coloração da pele podem variar do rosa para vermelho ou roxo escuros. O bloqueio dos linfáticos pode causar pápulas e placas, formando uma espécie de carapaça com aspecto endurecido generalizado na mama. O carcinoma inflamatório primário pode se apresentar bilateralmente e, nesses casos, há predomínio de eritema e mínimo edema. As condições cutâneas levam à nodulação e à ulceração.

O diagnóstico diferencial inclui infecção bacteriana, dermatite pós-irradiação, insuficiência cardíaca congestiva com edema de mama unilateral e linfoma primário da mama. Outros tumores podem imitar o carcinoma inflamatório, como linfoma não Hodgkin de alto grau, leucemia aguda, melanoma, angiossarcoma e carcinomas metastáticos pouco diferenciados de outros órgãos. Para distinguir a doença, deve-se utilizar as ferramentas radiológicas primárias na avaliação da paciente com suspeita clínica de carcinoma inflamatório: a mamografia e a ultrassonografia, pois permitem direcionar o local da biópsia e inferir o estadiamento locorregional. Os pontos-chave na propedêutica imagenológica do carcinoma inflamatório são: identificação do tumor mamário primário e facilitação da biópsia radioguiada; estadiamento locorregional; diagnóstico de metástases a distância; avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Apesar de a média de idade ser de 51 anos ou mais, mais de 90% das mulheres acometidas por carcinoma inflamatório têm mama não gordurosa, o que pode contribuir para a não identificação das características da afecção, como massas, nódulos e mudanças na pele. Quando identificáveis, essas anormalidades incluem massa, distorção arquitetural e espessamento trabecular e dérmico global. Não há estudos que evidenciem achados mamográficos precoces antes do diagnóstico clínico.

Por meio da imagem ultrassonográfica, o carcinoma inflamatório de mama aparece como uma área de infiltrado heterogêneo no parênquima mamário ou como um conglomerado de massas dentro da mama com edema de pele e subcutâneo sobrejacente. Em um relato recente, a ultrassonografia permitiu a identificação de envolvimento linfonodal axilar ipsilateral em 93% dos casos, e infraclavicular, mamária interna ou supraclavicular em até 50% dos casos. Esses achados podem favorecer o planejamento terapêutico que depende da apresentação inicial da doença. A ressonância magnética e a PET/CT estão sendo aprimoradas e vão ocupar espaço na detecção de metástases re-

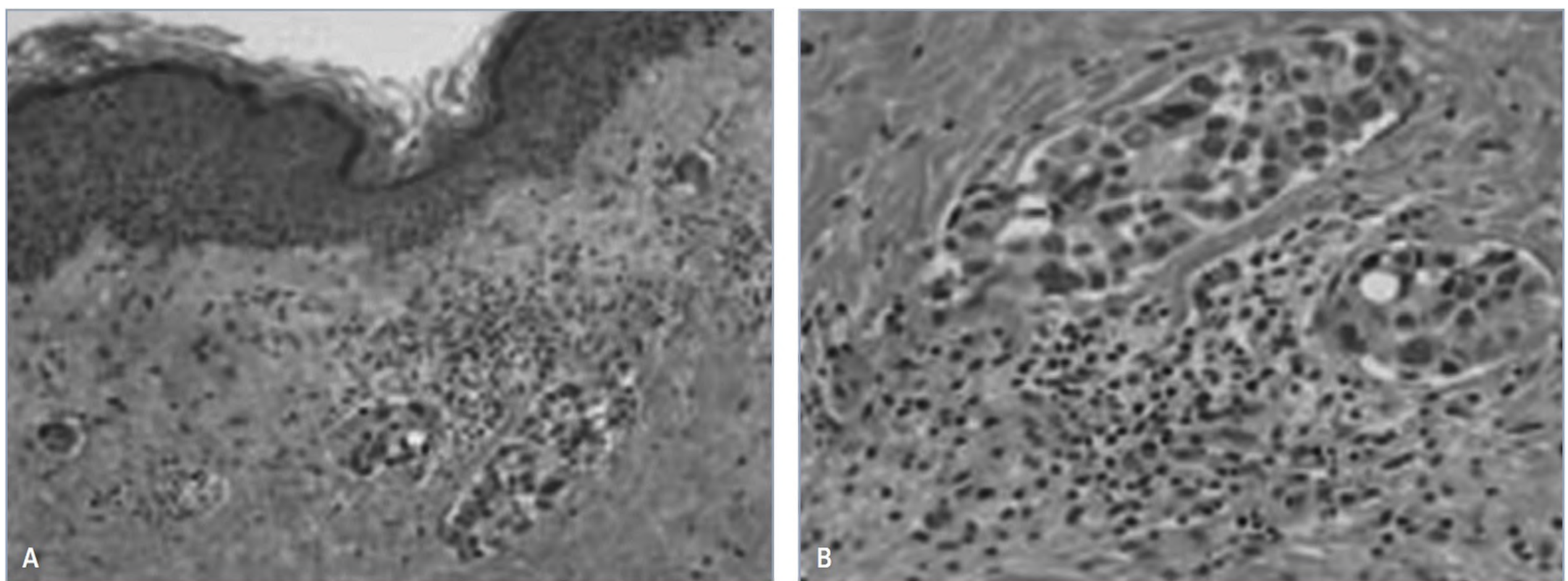


gionais e a distância. Quando disponíveis, são ferramentas importantes para estabelecer o grau de estadiamento. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda PET/CT no estadiamento do câncer localmente avançado, sendo que seus achados positivos sempre são confirmados por outros métodos.

Após a biópsia com amostragem histológica, torna-se possível a confirmação do diagnóstico. A característica patognomônica que diferencia o carcinoma inflamatório é a presença de embolia tumoral dérmica expressiva na derme papilar e reticular da pele. As células que compõem o êmbolo apresentam alto grau nuclear com fenótipo ductal. A embolia tumoral linfovascular pode ser encontrada em tumores localmente avançados, embora não sejam tão numerosas e proeminentes. A presença de tumor linfovascular dérmico pode ser demonstrada obtendo-se, pelo menos, duas biópsias tipo *punch* de 2 a 8 mm de diâmetro na área de coloração mais característica (Figuras 4 e 5). Apesar de característica, a embolização linfática é encontrada em cerca de 75% das pacientes com manifestações clínicas de carcinoma inflamatório de mama. Sua ausência, portanto, não exclui o diagnóstico.

Infiltração linfoplasmocítica ao redor dos êmbolos pode ser achado nos espaços linfovasculares. Pela deposição de colágeno aumentada e edema da derme reticular, a espessura da pele pode medir até 8 mm (a medida considerada padrão é de 1 a 1,5 mm).

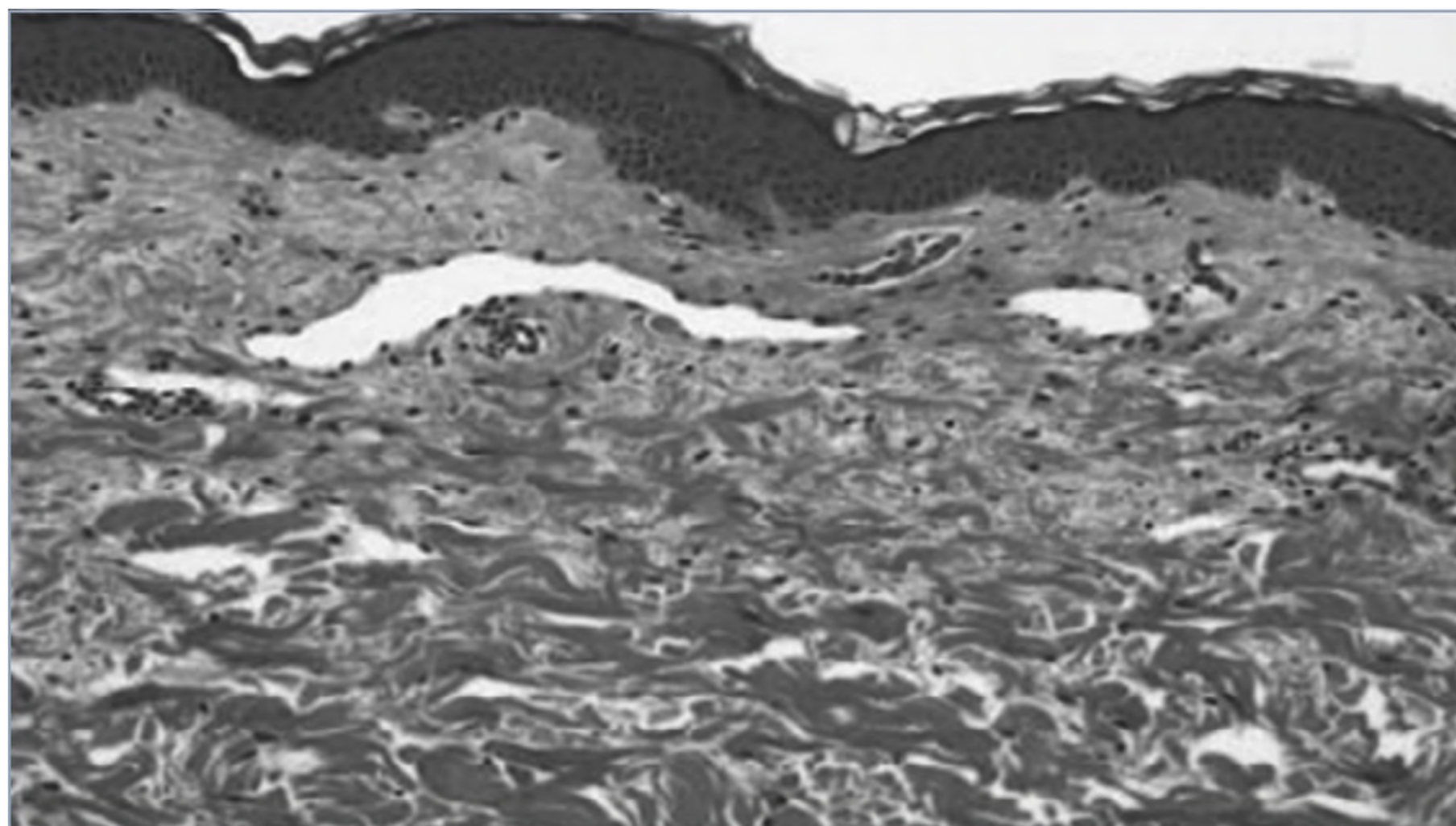
O carcinoma invasor é, em geral, distribuído em vários focos de diversos tamanhos deste processo com êmbolos tumorais linfovasculares e não há uma infiltração contínua uniforme. A frequência de envolvimento linfonodal axilar e supraclavicular em diferentes estudos de pacientes com carcinoma inflamatório varia de 60 a 85%.



**Figura 4** A: Corte histológico de biópsia *punch* da pele – êmbolos tumorais na derme superficial. B: Células demonstram alto grau nuclear. 

Fonte: Extraído de Robertson FM et al.





**Figura 5** Biópsia *punch* da pele: dilatação linfática. 

Fonte: Extraído de Robertson FM et al.

## Tratamento

Mudanças na prática clínica nas últimas duas décadas estabeleceram que pacientes com carcinoma inflamatório devem receber quimioterapia sistêmica neoadjuvante, seguida de cirurgia e radioterapia. Uma série publicada de uma experiência de 20 anos do MD Anderson Cancer Center, nos Estados Unidos, mostrou que o uso de antraciclina, seguido por tratamento local radioterápico com ou sem mastectomia, resultou em taxas de sobrevida global de 40% em 5 anos e 33% em 10 anos.

Em uma coorte de 68 pacientes com carcinoma inflamatório, o tratamento com 3 ciclos de ciclofosfamida, doxorrubicina e 5-fluoracil (CAF) ou 3 ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e 5-fluoracil (CEF) seguidos por cirurgia, terapia adjuvante e radioterapia resultou em taxas de sobrevida de 44% em 5 anos e 32% em 10 anos. Esses resultados indicam que a terapia sistêmica primária contendo antraciclina mostrou benefício para pacientes com carcinoma inflamatório de mama.

A associação com taxanos, assim como nos casos dos localmente avançados não inflamatórios, obteve eficácia no tratamento neoadjuvante do carcinoma inflamatório. Estudos compararam 178 pacientes portadoras de carcinoma inflamatório de mama que receberam CAF com outras 62 pacientes que receberam CAF seguidos por paclitaxel. O segundo grupo apresentou maiores taxas na resposta patológica completa (25% contra 10%,  $p = 0,012$ ), na sobrevida global e sobrevida livre de doença. Os taxanos produzem taxa de resposta objetiva, parcial ou completa, em torno de 50 a 70% em pacientes não expostas previamente à quimioterapia. São particularmente eficientes nas pacientes resistentes aos antracíclicos. Portanto, a adição de um taxano ao esquema terapêutico (em geral contendo uma antraciclina) é fundamental para obtenção de melhores resultados.

A proteína HER-2 tem sua expressão aumentada em uma frequência maior nos casos de carcinoma inflamatório. Trastuzumabe, anticorpo monoclonal humano contra



receptor HER-2, foi utilizado como parte da terapia sistêmica em ensaios prospectivos para pacientes com doença localmente avançada, incluindo o carcinoma inflamatório. Docetaxel, cisplatina e trastuzumabe foram efetivos na obtenção de resposta patológica completa em 17% das 48 pacientes – entre as quais a taxa de sobrevida livre de doença em 4 anos foi de 100%.

Em 22 pacientes tratadas com docetaxel e trastuzumabe, 40% tiveram resposta patológica completa. A maior série de pacientes com carcinoma inflamatório de mama HER-2 positivo apresentou resposta patológica completa quando utilizado trastuzumabe (54,8% contra 19,3%). Logo, tais dados, somados ao papel estabelecido do agente anti-HER-2 no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo localizado e metastático, torna obrigatória sua adição aos esquemas de tratamento sistêmico.

Estudos preliminares têm sugerido que inibidores da angiogênese possam ser particularmente eficazes neste subtipo da doença, talvez em vista do intenso processo de neovascularização previamente descrito. Portanto, inibidores da angiogênese como o bevacizumabe e o pazopanibe estão atualmente sob intensa investigação clínica, em geral combinados à quimioterapia convencional.

A cirurgia, historicamente a mastectomia com esvaziamento axilar, melhora o controle local e aumenta a sobrevida em pacientes que responderam bem a quimioterapia, comparado à radioterapia isolada. Foi publicada uma experiência de 107 casos tratados com radioterapia isolada, cirurgia e radioterapia, quimioterapia e radioterapia ou modalidade combinada (quimioterapia, cirurgia e radioterapia). O grupo tratado com quimioterapia, cirurgia e radioterapia teve melhores taxas de sobrevida local e sobrevida global em 5 anos (37 e 48%, respectivamente). O cirurgião deve garantir margens livres de doença e completa dissecação axilar como padrão de cuidado nessas mulheres.

A técnica do linfonodo sentinela não é uma opção amplamente aceita, pois, teoricamente, os vasos linfáticos estariam bloqueados pelas células tumorais, evitando o escoamento do azul patente ou radioisótopo para os linfonodos. Além disso, a probabilidade de envolvimento linfonodal axilar é alta, diminuindo a acurácia do teste.

Um estudo obteve taxa de detecção de 85% em série de 34 pacientes. Os autores incluíram pacientes com câncer localmente avançado inflamatório e não inflamatório. Houve 90% de concordância entre o resultado anatomopatológico do linfonodo sentinela e dos linfonodos dissecados nos níveis I e II. Ao discriminar por subgrupo, a taxa de concordância foi de 89% para o carcinoma inflamatório e de 96% para o não inflamatório. No entanto, apenas 9 casos eram de pacientes com carcinoma inflamatório. A taxa total de falso-negativo foi de 14%.

Em relação à conservação do parênquima mamário, sabe-se que a cirurgia conservadora traz benefícios comparáveis à mastectomia associada à radioterapia. Entretanto, tendo em vista o cenário clínico altamente agressivo do carcinoma inflamatório mesmo quando comparado à doença localmente avançada, a cirurgia conservadora só deve ser realizada sob protocolos de pesquisa e alto nível de monitoração. A mastectomia *skin-*



*sparing* não é recomendada pelo grau elevado de invasão linfática dérmica da doença, o que dificultaria o foco principal da cirurgia, margens livres. A maioria dos autores recomenda que a reconstrução deve ser postergada, tendo em vista as altas taxas de recidiva locorregional e a distância por vezes bastante precoce, bem como a necessidade de altas doses de radioterapia pós-mastectomia.

O planejamento radioterápico inclui detalhado conhecimento das regiões com comprometimento dérmico pré-tratamento, para garantir cobertura a eventuais êmbolos tumorais nos linfáticos da derme. O campo de irradiação deve incluir parede torácica, linfonodos axilares, supra e infraclaviculares e da mamária interna.

A Figura 6 representa o algoritmo do manejo do carcinoma inflamatório.

### Comentários

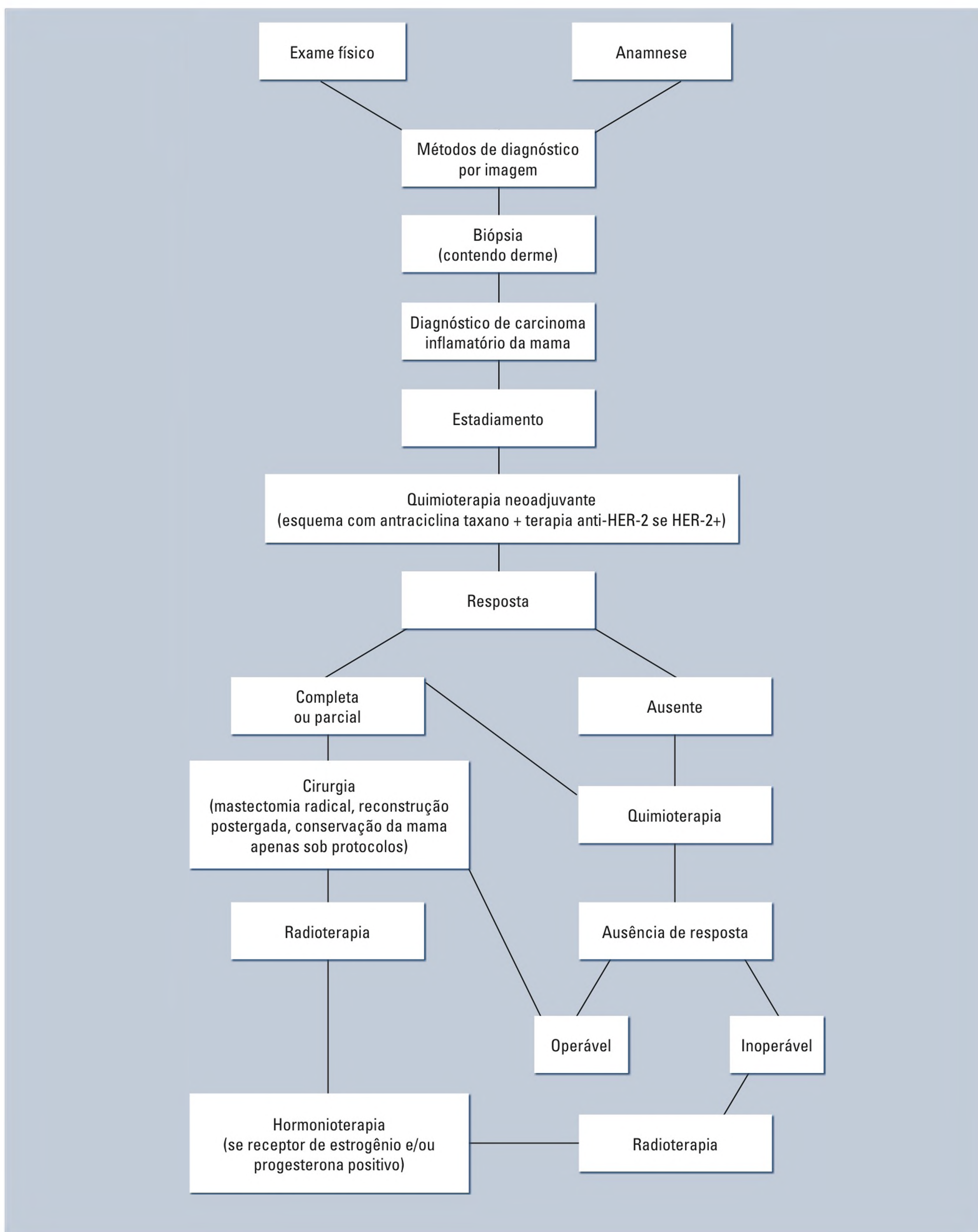
O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por progressão rápida, metástases locais e a distância, acometimento de pacientes jovens e por ter sobrevida global menor quando comparado a outros cânceres de mama. Pacientes com carcinoma inflamatório têm uma probabilidade de morte 2 vezes maior que aqueles com carcinoma localmente avançado não inflamatório.

Antes da utilização da quimioterapia sistêmica, as tentativas de controlar a doença com cirurgia ou cirurgia associada à radioterapia resultavam em uma sobrevida inferior a 15 meses e taxas de recorrência local de até 50%. A possibilidade de se dispor de quimioterapia, cirurgia e radioterapia elevou a sobrevida em 5 anos para 35 a 40%, ainda bem menor que a esperada para outros tipos de câncer de mama.

A resposta patológica completa à terapia quimioterápica inicial parece ser o mais importante fator prognóstico. Uma revisão sistemática avaliou coorte de 372 pacientes com carcinoma localmente avançado (incluindo inflamatório) e foram observados melhores resultados nos que apresentaram resposta completa do que naqueles com doença residual (sobrevida global de 5 anos, 89% contra 64%; sobrevida livre de doença de 5 anos, 87% contra 58%).

O carcinoma inflamatório de mama pode expressar qualquer combinação de receptores hormonais e oncogenes. No entanto, o perfil mais observado é HER-2 amplificado. Essa classificação é consistente com estudos prévios de expressão gênica que relataram tumores com receptores hormonais negativos e oncogene HER-2 superexpressado. Este último, além disso, tem enormes implicações na escolha do tratamento sistêmico, destacando o papel crucial da imunoistoquímica de alta qualidade na avaliação inicial da doença. Outras características, como alta expressão do supressor tumoral p53 e superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), também estão associadas com prognóstico ruim, mas, atualmente, não têm implicações na escolha do tratamento.





**Figura 6** Algoritmo de manejo do carcinoma inflamatório.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2254-9.
2. Baldini E, Gardin G, Evangelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. Long-term results of combined modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(5):358-63.
3. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 4(6):415-9.
4. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Fernandez CG, Velez P et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1831-8.
5. Merajev S et al. Inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (eds.). *Diseases of the breast*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p.762-71.
6. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S et al. Inflammatory breast cancer: The disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:351-5.
7. Rosen PP. Unusual clinical presentations of carcinoma. In: Rosen PP (ed.). *Rosen's breast pathology*. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.745-58.
8. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40:321-9.
9. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:417-26.



## Questões

**1. Qual é a característica histológica patognomônica que permite o diagnóstico de carcinoma inflamatório?**

- a. Perfil imuno-histoquímico basaloide.
- b. Presença maciça de êmbolos tumorais nos linfáticos da pele.
- c. HER-2 superexpressado.
- d. Acometimento cutâneo caracterizado por sinais inflamatórios como edema e eritema.
- e. Folículos pilosos da derme com espessamento cutâneo levando ao aspecto de *peau d'orange*.

**2. As pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário inflamatório podem ser submetidas à reconstrução mamária imediata?**

- a. Sim, desde que não esteja indicada radioterapia.
- b. Sim, mas deve-se dar preferência a materiais aloplásticos.
- c. Não, a reconstrução sabidamente aumenta taxa de recidiva local.
- d. Não, a reconstrução mamária pode postergar o início da radioterapia.
- e. Preferencialmente não. Frente à alta taxa de recidiva local e às altas doses de radioterapia, é prudente que os retalhos miocutâneos sejam preservados para reconstruções futuras ou mesmo para fechamento da ferida operatória pós-excisão das recidivas.

**3. Qual é a melhor opção quimioterápica para pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário inflamatório?**

- a. Quimioterapia adjuvante pós-mastectomia.
- b. Quimioterapia paliativa, por se tratar de tumor extremamente agressivo e com resposta inadequada ao tratamento sistêmico.
- c. Quimioterapia pré-operatória baseada em antraciclinas e taxanos. No caso de tumor HER-2 positivo, deve-se utilizar o agente anti-HER-2 como trastuzumabe.
- d. Hormonoterapia pré-operatória com tamoxifeno nas pré-menopausadas e inibidores da aromatase nas pós-menopausadas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores.

## Avaliação de Risco para Câncer de Mama | CASO 93

Angela Francisca Trinconi

Sergio Mitsuo Masili-Oku

Ligia Maria Teixeira Pereira da Silva

José Roberto Filassi

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

E.M.A., 55 anos de idade, brasileira, branca, casada, cabeleireira, natural do Piauí, procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Assintomática. Foi encaminhada ao Setor de Mastologia da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP em função de antecedente familiar de câncer de mama.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças. Histerectomia total abdominal (HTA) por mioma aos 50 anos de idade. Exérese do tumor guiado por fio em setor mamário à direita aos 55 anos de idade, cujo exame anatomopatológico revelou hiperplasia colunar atípica. Nega tabagismo, etilismo ou uso prévio de drogas ilícitas. Refere atividade física frequente.

**Antecedentes familiares** Mãe faleceu aos 72 anos de idade por acidente vascular cerebral (AVC). Pai faleceu por problema cardíaco aos 67 anos de idade. Possui 5 irmãs e 1 irmão.

- Irmã com câncer de mama bilateral (aos 45 e 60 anos de idade) e óbito aos 62 anos de idade.
- Irmã com câncer de mama unilateral aos 49 anos de idade e óbito aos 50 anos de idade.
- Irmã com câncer de ovário aos 57 anos de idade e óbito aos 60 anos de idade.
- Irmã com câncer de pulmão aos 40 anos de idade e óbito aos 42 anos de idade.
- Irmã sem doença oncológica com 47 anos de idade.
- Irmão com câncer de pâncreas aos 51 anos de idade e óbito aos 53 anos de idade.



**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade, com ciclos irregulares.

**Antecedentes ginecológicos** HTA por mioma aos 50 anos de idade. Nega uso de terapia hormonal.

**Antecedentes obstétricos** Quatro gestações, dois partos e dois abortos, com primeiro nativo aos 36 anos de idade. Amamentação por período superior a 1 ano.

**Métodos anticoncepcionais** Refere utilização de contracepção hormonal injetável, tendo suspenso o uso há 18 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Altura: 1,60 m.
- Peso: 61 kg.

### Ginecológico

- Inspeção estática: Ausência de lesões cutâneas, retrações ou abaulamentos. Presença de cicatriz cirúrgica arciforme, periareolar direita.
- Inspeção dinâmica: Sem alterações às manobras de mobilização de músculo peitoral.
- Palpação: Sem nódulos palpados.
- Expressão: Ausência de fluxo papilar.
- Axilas: Sem linfonodos identificados.

## EXAMES COMPLEMENTARES

**Mamografia** Não foram visualizados nódulos ou calcificações (BI-RADS® 1).

## COMENTÁRIOS

Quando surge uma paciente angustiada com a possibilidade de desenvolver câncer de mama, que sabidamente é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres, é importante considerar todos os fatores que, potencialmente, agregam risco.

O câncer hereditário é identificado quando famílias têm múltiplos casos de câncer distribuídos de acordo com o modelo mendeliano de herança, e sua prevalência é de 1 em 250 a 500 indivíduos, observando-se aumento dessa estimativa entre judeus asquenazes islandeses e finlandeses. Do total de casos de câncer de mama, apenas 5 a 10% são hereditários e destes, 25% podem ter a identificação do gene acometido.

Suspeita-se de câncer de mama hereditário quando houver 2 parentes de primeiro grau com câncer de mama, sendo 1 diagnosticado em idade  $\leq 50$  anos; 3 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer de mama independentemente da idade do

diagnóstico; 1 parente de primeiro grau com câncer de mama bilateral; 2 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer de ovário independentemente da idade do diagnóstico; 1 parente de primeiro ou segundo grau com câncer de mama e de ovário em qualquer idade; câncer de mama em parente do sexo masculino; descendência asquenaze com 1 parente de primeiro grau ou 2 de segundo grau com câncer de mama ou câncer de ovário; pacientes que tenham tido câncer de mama antes dos 40 anos de idade ou câncer de ovário antes dos 50 anos de idade, independentemente de história familiar e uma combinação de câncer de mama e ovário entre parentes de primeiro e segundo grau, que corresponde ao antecedente familiar referido pela paciente em questão.

Além dos antecedentes familiares, devem ser levados em conta os fatores relacionados na Tabela 1.

Tabela 1 Fatores de risco para câncer de mama

Risco maior	Risco menor
Mutação de <i>BRCA 1/2</i>	Nuliparidade ou primeiro parto após os 35 anos de idade*
História familiar de 1º grau com menos de 60 anos de idade*	Não lactação
Radioterapia torácica antes dos 30 anos de idade	Menarca antes dos 12 anos de idade*
Antecedente pessoal de CDIS, CLIS, HDA, HLA*	Menopausa após os 55 anos de idade
Antecedente pessoal de câncer de mama ou de ovário	Uso de terapia hormonal (controverso)
Densidade mamária elevada ao exame mamográfico (controverso)	Obesidade
	Sedentarismo
	Câncer de mama em parentes de 2º ou 3º grau
	Tabagismo prolongado
	Etilismo prolongado (> 1 a 2 vezes/dia)
	Alta classe social
	Deficiência de vitamina D

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLIS: carcinoma lobular *in situ*; HDA: hiperplasia ductal atípica; HLA: hiperplasia lobular atípica.

\* Dados que correspondem ao caso clínico.

Com o avanço das técnicas diagnósticas, houve um incremento no diagnóstico de lesões que podem aumentar o risco para o desenvolvimento do câncer de mama, como pode ser avaliado na Tabela 2.

Modelos matemáticos foram criados com o intuito de reunir os múltiplos fatores que agregam risco, sendo os apresentados na Tabela 3 os mais utilizados.



**Tabela 2** Risco relativo para carcinoma invasivo de mama associado a lesões benignas em biópsia prévia.

<b>Risco relativo</b>
Sem aumento de risco:
Adenose
Ectasia ductal
Fibroadenoma
Fibrose
Mastite
Hiperplasia sem atipia
Cistos
Metaplasia apócrina simples
Metaplasia escamosa
Leve aumento de risco ( 1,5 a 2,0):
Fibroadenoma complexo
Hiperplasia complexa sem atipia
Adenose esclerosante
Papiloma solitário sem hiperplasia atípica
Moderado aumento de risco (4,0 a 5,0):*
Hiperplasia ductal atípica*
Hiperplasia lobular atípica*

Fonte: Adaptado de Rosen PP. \* Dados que correspondem ao caso clínico.

**Tabela 3** Características dos modelos de Gail, Claus e Tyrer-Cuzick

Fator de risco	Gail	Claus	Tyrer-Cuzick
Idade	Sim	Sim	Sim
Antecedente gineco- -obstétrico	Idade na menarca Idade no 1º parto	Não	Idade na menarca Idade no 1º parto Idade na menopausa Terapia hormonal
Antecedente pessoal	Biópsias prévias HDA Neoplasia lobular Idade no diagnóstico	Não	Biópsias prévias HDA CLIS Câncer de ovário
Antecedente familiar	Parentes em 1º grau	Parentes em 1º e 2º graus Idade no diagnóstico	Parentes em 1º e 2º graus Idade no diagnóstico Câncer de ovário Câncer de mama masculino Asquenaze
Outros	Etnia	Não	IMC

Fonte: Adaptado de Thompson PA.

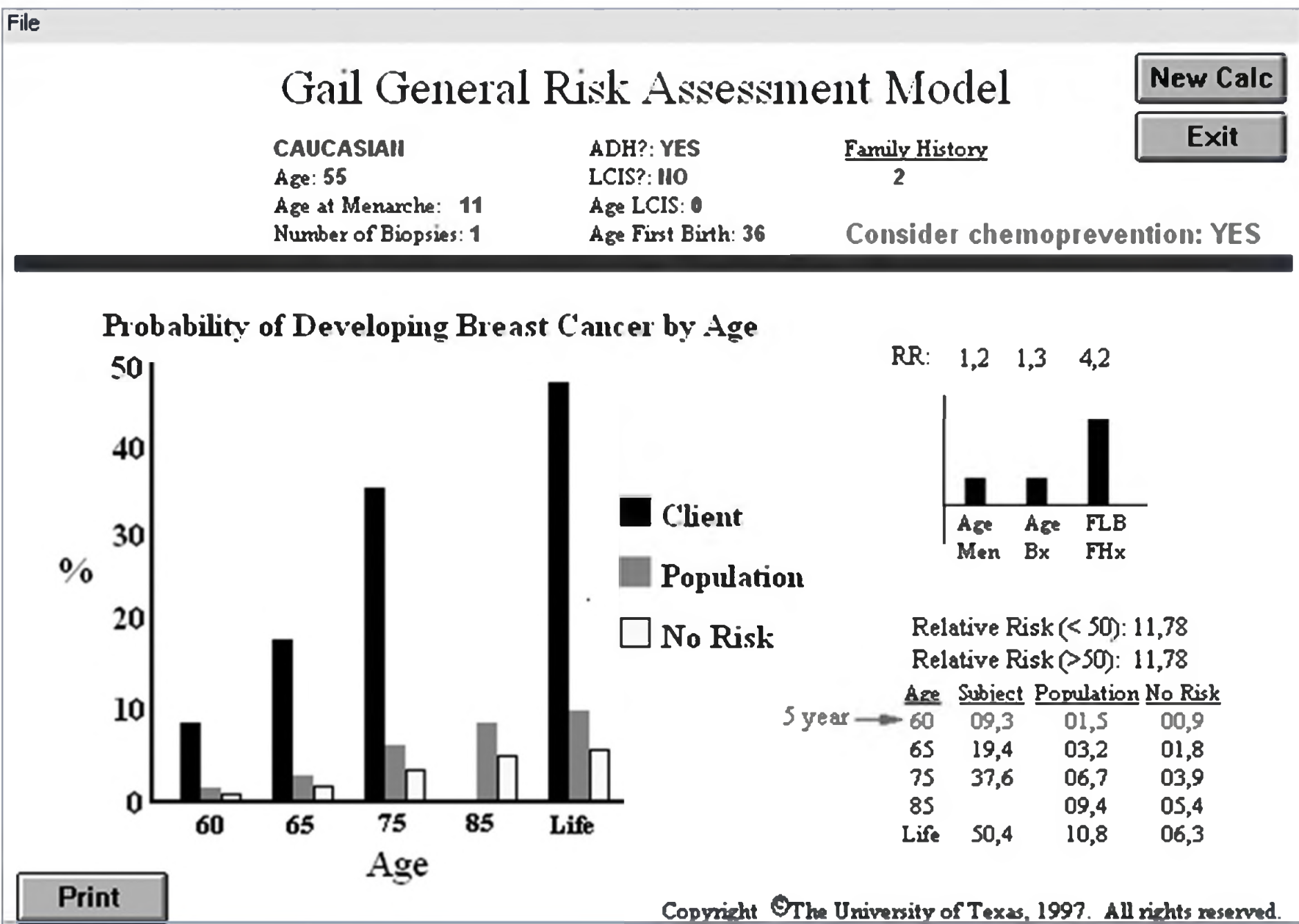
De acordo com Amir et al., o modelo de Tyrer-Cuzick parece ser o mais consistente.

A análise dos riscos vitalícios permite classificar as mulheres em:

- Risco médio ou populacional – risco vitalício até 14% (97% das mulheres);
- Risco moderado – de 15 a 19% (2% das mulheres);
- Alto risco – acima de 20% (aproximadamente 1% da população).

No caso clínico relatado, tem-se:

- Modelo de Gail: Risco vitalício de 50,4%, que é considerado de altíssimo risco. Observa-se na Figura 1 que foram levadas em conta apenas as duas irmãs com câncer de mama, não importando a bilateralidade de um dos casos. Este modelo sugere a necessidade de quimioprevenção.
- Modelo de Tyrer-Cuzick: Na Figura 2, tem-se a imagem do heredograma preenchido com os dados da paciente; porém, o antecedente de pai e/ou irmão não é considerado. Observa-se que o risco vitalício de desenvolver câncer de mama foi de 85,93% (altíssimo risco). Esse modelo também sugere a possibilidade de mutação de *BRCA*, no caso, 18,81% de mutação de *BRCA1* ou 2 (Figura 3).
- Modelo de Claus: Considera apenas as duas irmãs com câncer de mama e calcula um risco vitalício de 21,9%, que é um alto risco para câncer de mama (Figura 4).
- BRCAPRO: Calcula um risco vitalício para probanda de 17,1% (Figura 5), com a possibilidade de mutação *BRCA1* ou 2 de 26,4% (Figura 6).



**Figura 1** Probabilidade de desenvolver câncer de mama pelo Modelo de Gail.



Personal factors

Woman's age: 55 Menarche: 11

Height (m): 160 Weight (kg): 61

Metric: ☒ Imperial: ☐

Nulliparous: ☐ Parous: ☒ Age First Child: 36

Unknown: ☐

Hyperplasia (without atypia): ☐ Atypical hyperplasia: ☒ LCIS: ☐ Ovarian cancer: ☐

Premenopausal: ☐ Perimenopausal: ☐ Postmenopausal: ☒ No information: ☐

Age at menopause: 60

Patient id: Patient no.: 1

Calculate Risk

View Family History

HRT use

Never: ☒ 5 or more years ago: ☐ Less than 5 years ago: ☐ Current user: ☐

Length of use (years): 0

Ashkenazi inheritance: ☐

Half Sisters

Affected cousins

Affected Nieces

Genetic Testing

Family History Diagram:

62 Bil 60 50 Ov 57 60 42 47 55

Figura 2 Visualização do preenchimento do Modelo de Tyrer-Cuzick.

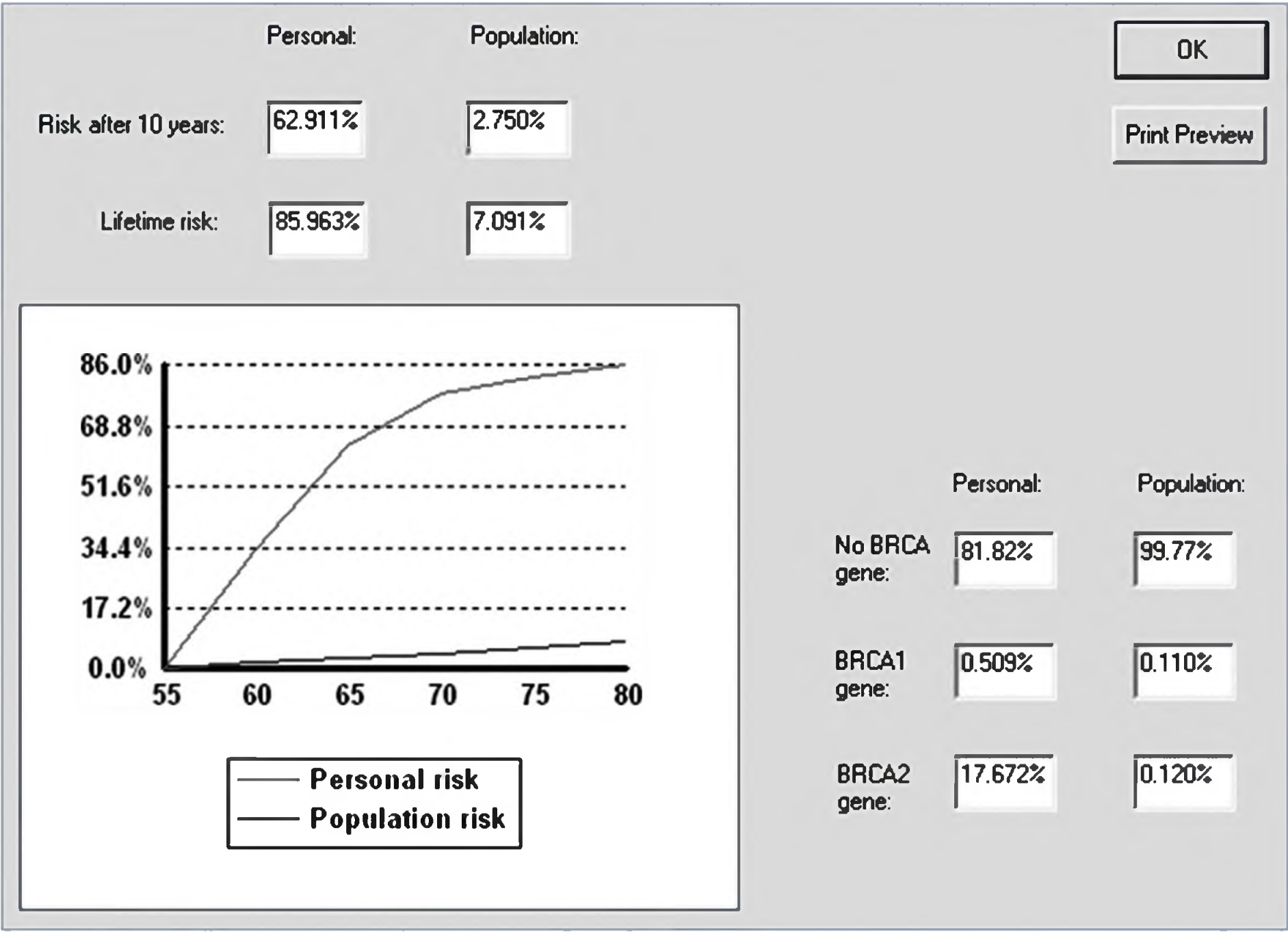
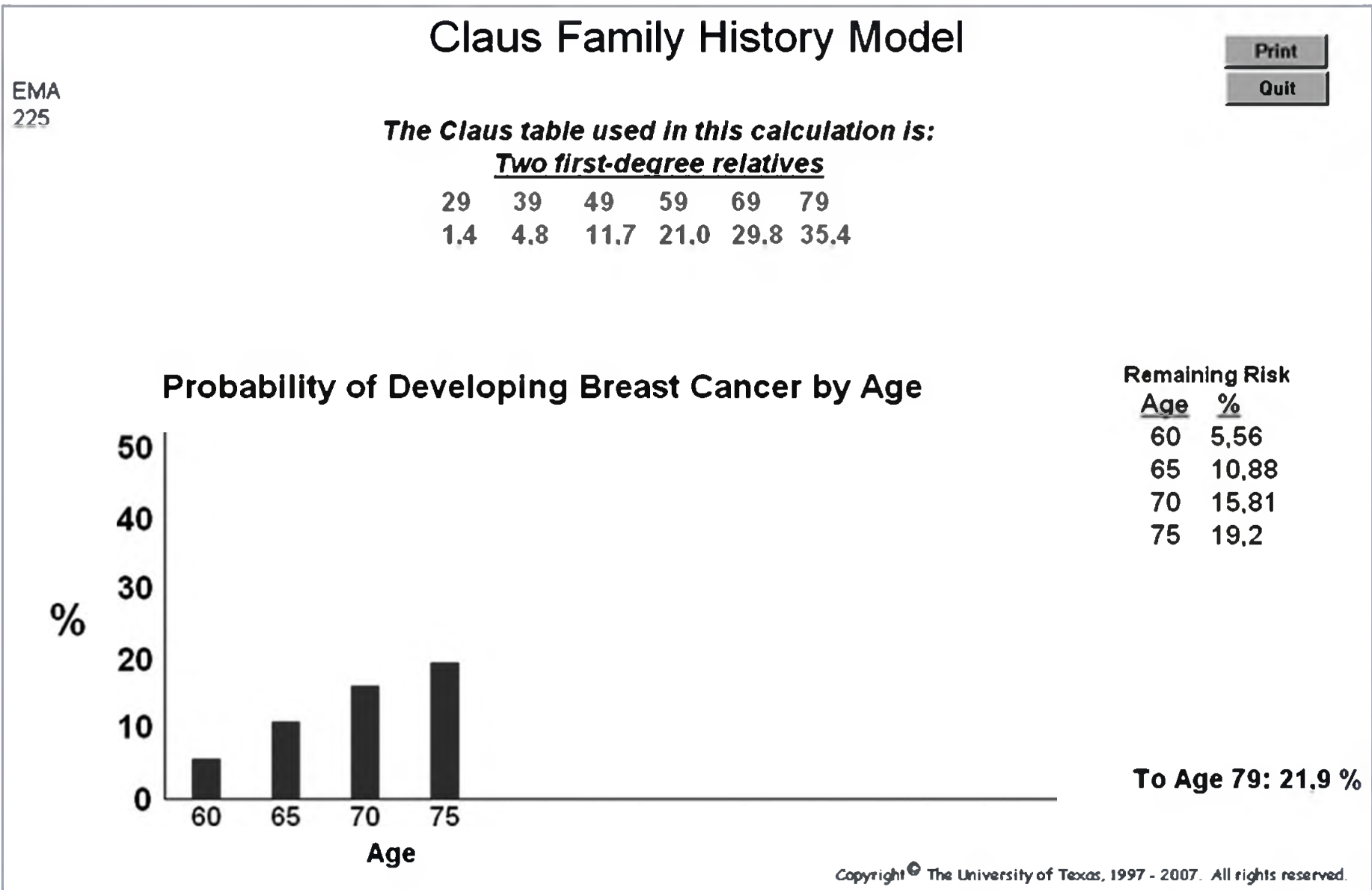
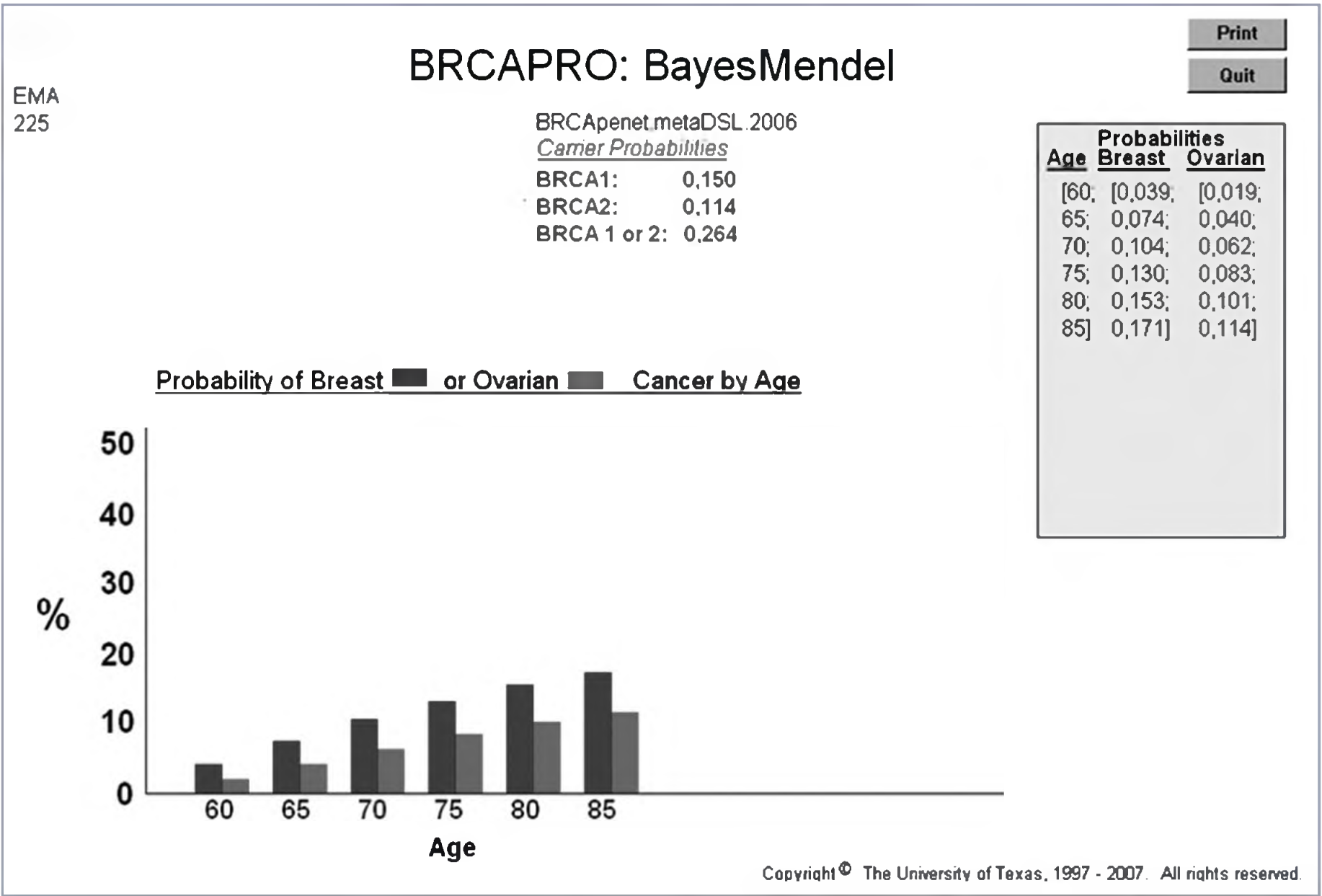


Figura 3 Resultado do cálculo de risco para câncer de mama pelo Modelo de Tyrer-Cuzick.

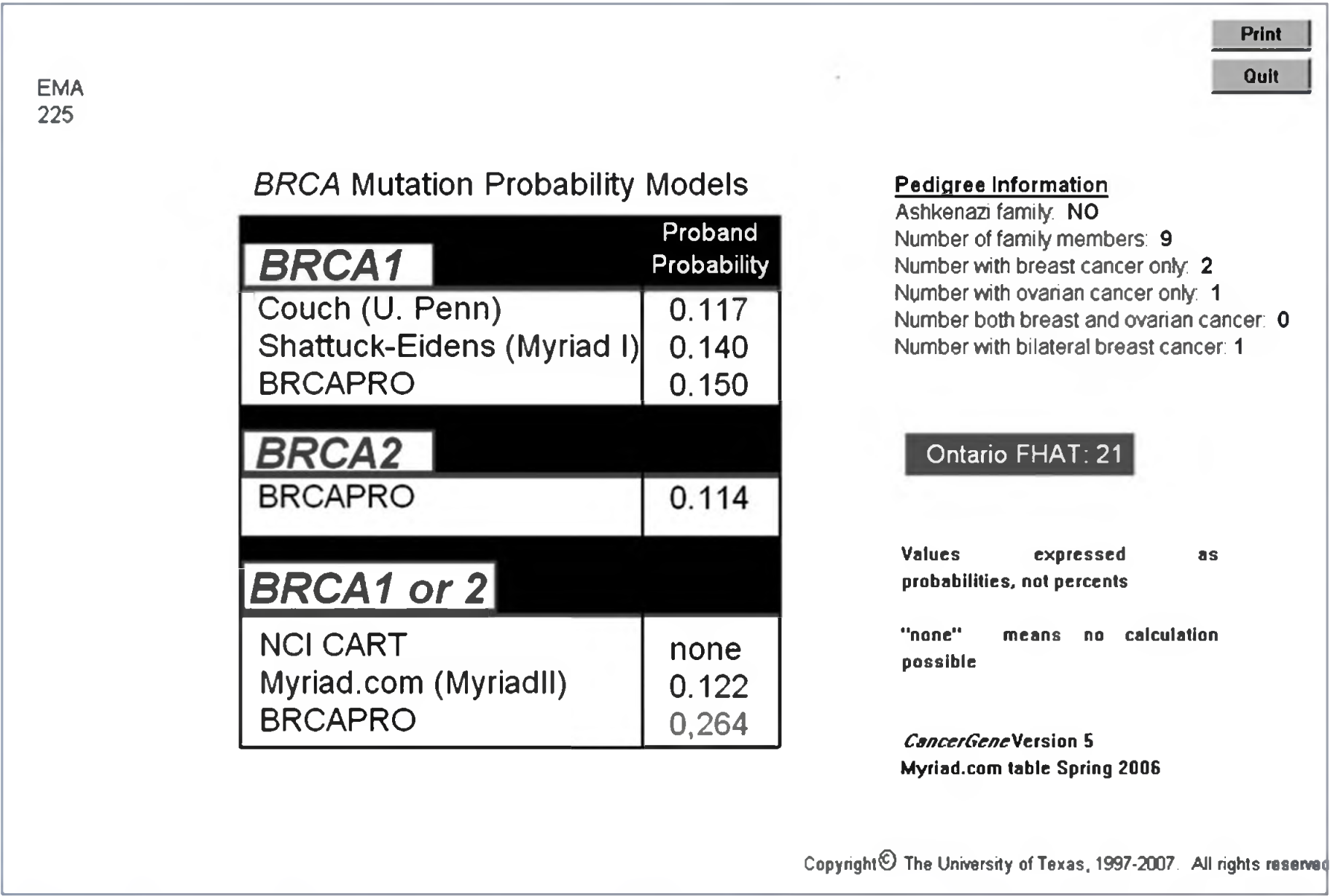


**Figura 4** Probabilidade de desenvolver câncer de mama, segundo o Modelo de Claus.



**Figura 5** Probabilidade de câncer de mama e de ovário de acordo com a idade, segundo BRCAPRO.





**Figura 6** Probabilidade de mutação *BRCA* calculada pelo BRCAPRO.

Os testes genéticos são capazes de avaliar os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* e *TP53* e, de acordo com a American Society of Clinical Oncology (ASCO), esses testes podem ser oferecidos quando houver história pessoal ou familiar de câncer de mama. O resultado ajudará no diagnóstico ou influenciará no controle clínico ou cirúrgico da paciente e/ou de seus familiares.

Os indivíduos testados ou considerados de alto risco devem seguir o esquema de vigilância avaliado por diferentes estudos e sumarizado pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN), conforme a Tabela 4.

Cirurgias profiláticas podem ser consideradas com o intuito de reduzir o risco. São elas:

- Cirurgia profilática de mama, ou seja, adenectomia bilateral ou *nipple sparing*, que reduz em 90% os carcinomas de mama em pacientes *BRCA1* e 2 mutadas e em pacientes com alto risco familiar;
- Salpingooforectomia bilateral profilática em *BRCA1/2* mutado reduz em até 50% o câncer de mama e em 80% os cânceres de ovário e tuba uterina.

A quimioprevenção abre a possibilidade de redução de risco para câncer de mama. O tamoxifeno (TMX) é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) e reduz em 49% a incidência de câncer de mama no caso de mulheres com alto risco. O raloxifeno, também um SERM, apresenta a vantagem de redução de risco associada a menor frequência de fenômenos tromboembólicos, de catarata e de câncer uterino. Estudos estão em curso para definir a utilidade dos inibidores de aromatase na quimioprevenção.

**Tabela 4** Medidas de vigilância recomendadas pela NCCN

Categoria de risco	Recomendação
Mutação do <i>BRCA1/2</i> ou síndrome do câncer de mama e ovário hereditário	Autoexame mensal a partir dos 18 anos de idade Exame clínico semestral das mamas a partir dos 25 anos de idade Mamografia e ressonância magnética anual a partir dos 25 anos de idade*
Mutação do <i>PTEN</i> ou diagnóstico clínico da síndrome de Cowden	Autoexame mensal a partir dos 18 anos de idade Exame clínico semestral das mamas a partir dos 25 anos de idade* Mamografia e ressonância magnética anual a partir dos 30 a 35 anos de idade*
Mutação do <i>TP53</i> ou Li-Fraumeni clínico	Autoexame mensal a partir dos 18 anos Exame clínico semestral das mamas a partir dos 20 a 25 anos de idade* Mamografia e ressonância magnética anual a partir dos 20 a 25 anos de idade*
Neoplasia lobular ou hiperplasia atípica	Exame clínico a cada 6 a 12 meses Mamografia anual
Forte história familiar	Exame clínico a cada 6 a 12 meses a partir de idade individualizada* Mamografia anual a partir de idade individualizada*
Alto risco baseado em Gail ( $\geq 1,7\%$ )	Exame clínico a cada 6 a 12 meses a partir dos 35 anos de idade Mamografia anual a partir de 35 anos de idade
Médio risco baseado em Gail ( $< 1,7\%$ )	Exame clínico a cada 1 a 3 anos na faixa etária entre 20 e 39 anos ou anual após os 40 anos de idade Mamografia anual a partir dos 40 anos de idade

\*Idade individualizada: 5 a 10 anos antes do caso de diagnóstico mais jovem.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes. J Mol Diagn 2008; 10(5):383-95.
2. American Society of Clinical Oncology (ASCO). American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003; 21:2397-406.
3. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lallo F, Moran A, Boggis C et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. J Med Genet 2003; 40(11):807-14.
4. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8:255-67.
5. Estados Unidos da América. American Cancer Society (ACS). Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. Disponível em: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/58/3/161>. Acessado em: 10/5/2010.



6. Estados Unidos da América. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer risk reduction. Practice guidelines in oncology. v.1. 2010. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast\\_risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf). Acessado em: 10/5/2010.
7. Estados Unidos da América. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer screening and diagnosis. Practice guidelines in oncology. v.1. 2010. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf). Acessado em: 10/5/2010.
8. Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM et al. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(3):479-89.
9. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência de câncer no Brasil – Estimativa 2010. Brasília, 2010. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=). Acessado em: 10/5/2010.
10. Rosen PP. Precancerous breast disease: epidemiological, pathological, and clinical considerations. In: Rosen PP (ed.). *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p.264-84.
11. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008; 246(1):58-70.
12. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Breast J* 2009; 15(1):4-16.
13. Thompson PA, Stopeck AT. Breast Cancer Prevention. In: Alberts DS, Hess LM (eds.). *Fundamentals of cancer prevention*. New York: Springer/Verlag Berlin Heidelberg, 2005.

## Questões

**1. No caso clínico apresentado, seria adequado:**

- a. Indicar o rastreamento mamográfico semestral.
- b. Indicar o controle com ultrassonografia de mamas a cada 6 meses.
- c. Indicar o teste genético para pesquisa de mutação.
- d. Fazer o seguimento com ultrassonografia transvaginal para prevenção de câncer de ovário.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Qual é a melhor maneira de realizar o seguimento dessa paciente?**

- a. Autoexame semestral.
- b. Mamografia semestral.
- c. Exame clínico das mamas semestral.
- d. Mamografia e ressonância magnética anuais.
- e. Duas das alternativas acima estão corretas.

**3. O seguimento desta paciente deve ser realizado por:**

- a. Ginecologista.
- b. Oncologista.
- c. Mastologista.
- d. Equipe multidisciplinar.
- e. Cirurgião plástico.





# Reprodução Humana

**COORDENAÇÃO**  
**PAULO CÉSAR SERAFINI**





Dani Ejzenberg  
Walter Pinheiro  
Paulo César Serafini

### IDENTIFICAÇÃO

D.R.M., 31 anos de idade, branca, casada, secretária, natural de Brasília e residente em São Paulo há 20 anos.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dificuldade para engravidar há 3 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente casada há 6 anos refere infertilidade primária há 3 anos. Não realizou investigação prévia. Dismenorreia leve desde a menarca, com ciclos menstruais regulares. Obstipação durante a menstruação; porém, nega hematúria, dispareunia superficial ou profunda e algia pélvica acíclica. Teme o término do relacionamento caso não consiga engravidar.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega sintomas cardiopulmonares, alterações do peso, do apetite e do sono. Nega nódulos ou massas palpáveis na mama. Nega derrame papilar. Refere corrimento vaginal amarelado em moderada quantidade com odor desagradável. Nega prurido vaginal.

**Antecedentes pessoais** Conização do colo uterino há 4 anos (NIC 3). Nega tabagismo, etilismo ou uso de medicação contínua.



**Antecedentes familiares** Nega antecedentes familiares de neoplasia mamária ou ovariana. Refere ter um irmão hígido solteiro e uma irmã que teve dificuldade para engravidar e conseguiu após 6 anos de tentativas. Mãe realizou histerectomia por mioma aos 42 anos de idade.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos menstruais de 4 dias a cada 26 dias. Fluxo menstrual abundante. Último exame de citologia cervicovaginal oncológica há 4 meses sem alterações.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 18 anos de idade. Três parceiros sexuais. Nunca utilizou métodos de barreira. Nega dispareunia de profundidade e/ou sinusiorragia.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Coito interrompido por 3 anos, não empregando nenhum método nos últimos 3 anos.

**Marido** P.R.M., 32 anos de idade, auxiliar de serviços gerais, natural e proveniente de São Paulo. Possui um filho de outro relacionamento. Nega cirurgias prévias, uso de medicações, tabagismo ou etilismo.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, afebril, anictérica, eupneica.
- PA: 120 × 70 mmHg.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de nódulos ou massas palpáveis. Expressão negativa bilateral. Ausência de linfonodomegalias palpáveis.
- Aparelho cardiopulmonar sem alterações.
- Abdome: Ausência de visceromegalias ou massas palpáveis. Descompressão brusca negativa. Giordano negativo.
- OGE: Pilificação e trofismo normais para sexo e idade.
- Toque: Útero de tamanho normal, contornos regulares, discreta dor à mobilização do colo, sem dor à palpação de anexos.
- Especular: Corrimento esbranquiçado e fluido em pequena quantidade sem odor fétido. Colo uterino único com orifício circular.

EXAMES COMPLEMENTARES  
Laboratoriais

Tabela 1 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	260	> 20
Motilidade (%)*		–
Grau A	47	–
Grau B	12	–
Grau C	15	–
Grau D	26	–
Leucócitos (milhões/mL)	0,3	Ausência
Morfologia OMS (%)	61	–
Morfologia estrita de Kruger (%)	12	> 14

\* Classificação da motilidade: grau A (resposta rápida); grau B (progressiva lenta); grau C (não progressiva); grau D (imóvel).

De imagem

*Ultrassonografia pélvica transvaginal com preparo intestinal*

- Útero em AVF lateralizado para a esquerda, com volume de 66 cm<sup>3</sup>. Miométrio homogêneo, com exceção de nódulo compatível com mioma intramural corporal posterior medindo 0,9 × 0,7 cm, que não atinge o endométrio.
- Observam-se duas cavidades endometriais: No ovário direito, de 3,2 cm<sup>3</sup>, e no ovário esquerdo, de 3 cm<sup>3</sup>.
- Região retrocervical, ligamentos uterossacos e intestino sem alterações.
- Ausência de líquido livre em pelve.
- Sem sinais de endometriose profunda.

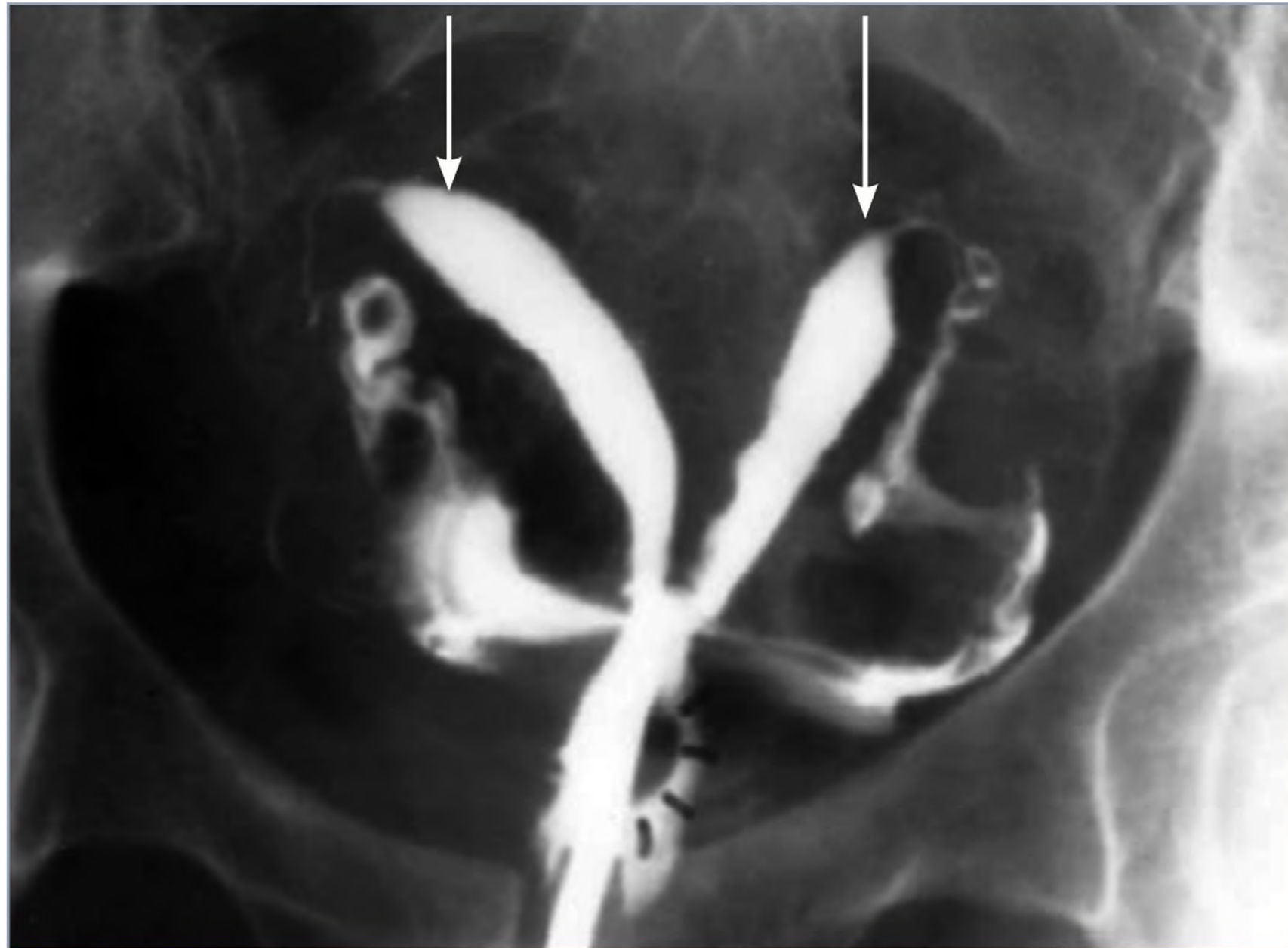
*Histerossalpingografia*

- Canal cervical normal. Cavidade uterina em forma de Y decorrente de bifidez na porção corporal e fúndica, com fusão das mesmas pouco acima da transição istmocervical. Contornos irregulares. Tuba direita e esquerda sem alterações com Cotte positivo e distribuição normal do contraste para cavidade (Figura 1).

*Ressonância magnética*

- Útero de 75 cm<sup>3</sup>, com contornos regulares e anatomia zonal mantida, destacando-se nódulo compatível com mioma intramural corporal posterior medindo 0,8 cm.





**Figura 1** Histerossalpingografia realizada na paciente mostrando duas cavidades uterinas (setas); porém, não se pode diferenciar entre útero septado ou bicornio.

Há bifurcação da cavidade uterina na região fundo-corporal à custa de septo muscular medindo  $2,8 \times 2,1$  cm.

- Endométrio, vagina, ovários, região retrocervical, ligamentos uterossacros e intestino sem alterações. Ausência de tumorações ou líquido em pelve. Sem sinais de endometriose profunda.

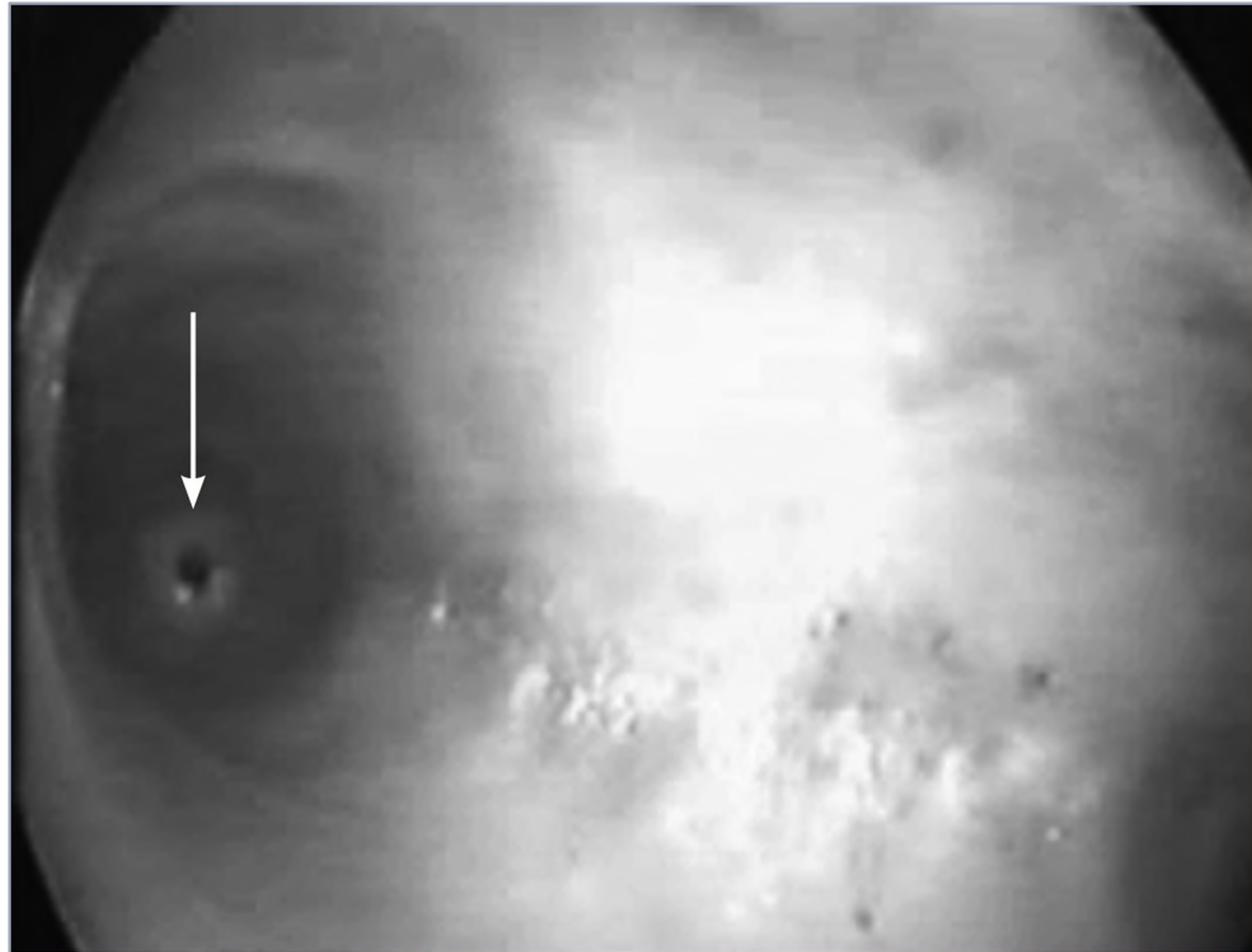
#### *Histeroscopia*


- Canal sem alterações.
- Óstios tubários visualizados.
- Ausência de lesões vegetantes ou tumorais intracavitárias.
- Endométrio compatível com a fase do ciclo menstrual.
- Alteração do formato da cavidade uterina com afastamento dos óstios tubários e presença de septação do fundo uterino até o terço médio (Figura 2).

### **HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

#### **Diagnóstico sintomático**

- Infertilidade primária do casal (secundária do marido).
- Fator tuboperitoneal.
- Fator uterino.
- Fator masculino.
- Útero septário.
- Útero bicornio.



**Figura 2** Histeroscopia diagnóstica realizada na paciente mostrando septo uterino e óstio tubário direito (seta). 

### Diagnóstico etiológico

- Fator tuboperitoneal (doença inflamatória pélvica aguda, endometriose).
- Fator uterino (leiomioma, pólipos, adenomiose, malformação).
- Fator masculino (varicocele, infecção).

### TRATAMENTO

O espermograma realizado não mostrou alteração significativa, excetuando-se discreta diminuição na porcentagem de espermatozoides normais pelo critério estrito de Kruger (normal a partir de 14%), que é compensada pela elevada concentração (normal acima de 20 milhões). Não foram evidenciadas alterações tubárias na histerossalpingografia, nem lesões sugestivas de endometriose na ressonância. Os exames radiológicos diagnosticaram anomalia uterina compatível com útero septado.

Após o diagnóstico, a paciente foi submetida à ressecção histeroscópica do septo. Quatro meses após a cirurgia, ocorreu atraso menstrual, quando foi constatada gestação única tópica. A gestação transcorreu sem intercorrências e, com 39 semanas, foi realizado parto cesariano do recém-nascido (com 3.170 g) do sexo feminino.

### COMENTÁRIOS

A infertilidade por fator uterino está presente de forma isolada em cerca de 10% dos casos de infertilidade. Entre as causas uterinas de infertilidade, há os pólipos endometriais, os miomas submucosos ou intramurais com componente submucoso, as sinéquias e as anomalias müllerianas. Estas estão presentes em 3 a 4% das mulheres, em 5 a 10% das



pacientes com abortamento de repetição e em até 25% das pacientes com abortamento tardio ou trabalho de parto prematuro.

Entre as anomalias müllerianas, a mais frequente é o útero septado (em 35% dos casos), seguido do útero bicorno (26% dos casos), do útero arqueado (18% dos casos), útero unicorno (10% dos casos) e útero didelfo. O útero septado é classificado, segundo a American Fertility Society, na classe 3B das anomalias uterovaginais e pode ser subdividido em septo completo, quando o septo atinge o orifício interno do colo uterino, e septo parcial, quando o mesmo não ocorre.

Existe ainda uma subdivisão na presença de septo vaginal longitudinal completo ou incompleto. A etiopatogenia se baseia na falha parcial ou completa da reabsorção do septo fibromuscular, formado pela união das porções caudais dos ductos müllerianos que ocorre na vigésima semana de gestação. Em 92% dos casos, o cariótipo dessas pacientes é normal.

Podem fazer parte do quadro clínico, além da infertilidade, abortamentos de repetição (44%), trabalho de parto prematuro (22%), dor pélvica cíclica/acíclica, aumento do fluxo menstrual, dispareunia e malformações ou infecções de repetição das vias urinárias.

Para a confirmação do diagnóstico, podem ser utilizados métodos radiológicos e/ou endoscópicos. A maior dificuldade é o diagnóstico diferencial entre útero bicorno e septado. Esse diagnóstico diferencial tem implicação prognóstica e terapêutica, visto que os casos de útero bicorno não devem ser obrigatoriamente operados e têm possibilidade de suportar uma gestação a termo. Entre os exames de imagem, há a histerossalpingografia, a ultrassonografia (US) e a ressonância nuclear magnética (RNM). A histerossalpingografia apresenta sensibilidade de 44% para o diagnóstico de útero septado, e uma taxa de falso-positivo de 38% pela limitação na visualização do contorno uterino externo. A US convencional permite a visualização de duas cavidades endometriais; porém, a limitação dos contornos uterinos pode ser imprecisa. A US deve ser realizada na segunda fase do ciclo menstrual.

A combinação de histerossalpingografia com US permite acurácia de 90%. Essa combinação somada ao exame ultrassonográfico com injeção de soro fisiológico na cavidade endometrial (exame denominado histerossonografia) e à reconstrução em três dimensões, diversos autores encontraram sensibilidade superior à da histerossalpingografia isolada. Em um relato recente, os autores obtiveram 100% de acurácia no diagnóstico diferencial entre útero septado e bicorno. A histerossonografia apresenta limitações diagnósticas no caso de útero unicorno e sinéquias uterinas. A ressonância nuclear magnética é o padrão-ouro para o diagnóstico das anomalias uterinas, permitindo perfeito delineamento dos contornos uterinos externo e interno, além da possibilidade de diagnóstico de septos vaginais.

Nos procedimentos endoscópicos que podem ser, ao mesmo tempo, diagnósticos e terapêuticos, têm-se a histeroscopia diagnóstica e a laparoscopia. A histeroscopia diag-



nóstica pode permitir a visualização de duas cavidades uterinas; porém, não consegue fazer o diagnóstico diferencial entre útero septado e bicorno. A laparoscopia na ausência da RNM, após a visualização prévia de duas cavidades endometriais, também permite o diagnóstico do útero septado ou a confirmação do diagnóstico de útero bicorno. Em razão da alta frequência de associação entre anomalias uterinas e das vias urinárias, é recomendado algum exame de imagem do trato urinário após o diagnóstico de anomalia uterina, como urografia excretora, US das vias urinárias ou tomografia computadorizada.

O tratamento do útero septado, proposto por Edstrom em 1974, consiste na ressecção, preferencialmente por via histeroscópica. Pode ser realizada utilizando-se corrente monopolar ou bipolar. Os resultados reprodutivos têm se mostrado semelhantes; porém, a utilização de corrente bipolar parece levar a um tempo cirúrgico menor e a uma taxa inferior de complicações. Está indicada para pacientes com abortamentos de repetição, abortamento tardio, gestações com apresentação fetal anômala ou antecedente de parto prematuro. Também pode ser indicada para melhorar o prognóstico da gestação em mulheres acima de 35 anos de idade, com infertilidade prolongada ou que serão submetidas a tratamento de reprodução assistida. Tem indicação questionável em pacientes assintomáticas. Após a sua realização, permite que as chances de uma gestação atingir o termo passem de 3 a 20% para 70 a 90%, similar à de mulheres sem anomalias uterinas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A, Litta P, Perino A, Cobellis L et al. Small-diameter hysteroscopy with versapoint versus resectoscopy with a unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(5):622-7.
2. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009; 92(2):808-13.
3. Litta P, Spiller E, Saccardi C, Ambrosini G, Caserta D, Cosmi E. Resectoscope or versapoint for hysteroscopic metroplasty. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(1):39-42.
4. Marten K, Voshenrich R, Funke M, Obenauer S, Baum F, Grabbe E. MRI in the evaluation of müllerian duct anomalies. *Clin Imaging* 2003; 27(5):346-50.
5. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91(6):2628-31.
6. Pace S, Cipriano L, Pace G, Catania R, Montanino G. Septate uterus: reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33(2):110-2.
7. Papp Z, Mezei G, Gávai M, Hupuczi P, Urbancsek J. Reproductive performance after transabdominal metroplasty: a review of 157 consecutive cases. *J Reprod Med* 2006; 51(7):544-52.



8. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19(3):229-37.
9. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update 2008;14(5):415-29.
10. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, Premru-Srsen T, Verdenik I. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 135(2):154-7.

## Questões

### 1. Qual é o melhor exame radiológico para detecção das anomalias uterinas?

- a. Histerossalpingografia.
- b. Ultrassonografia pélvica.
- c. Histerossonografia.
- d. Ressonância nuclear magnética.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Qual é a anomalia uterina mais frequente?

- a. Útero arqueado.
- b. Útero unicornio.
- c. Útero septado.
- d. Útero bicornio.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Qual destes sintomas usualmente não faz parte do quadro clínico de uma paciente com útero septado?

- a. Abortamento de repetição.
- b. Obstipação.
- c. Infertilidade.
- d. Dispareunia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Carlos Roberto Izzo

Lucas Yugo Shiguehara Yamakami

**IDENTIFICAÇÃO**

R.B.C., 31 anos de idade, branca, casada há 12 anos, pedagoga, natural e residente em São Paulo, SP.

**ANAMNESE**

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que desde o início do casamento, há 12 anos, deseja engravidar. Nesse período, manteve vida sexual regular sem método de anticoncepção. Relata ciclos menstruais irregulares desde a menarca, caracterizados por intervalos de 45 a 120 dias. Refere, também, pilificação anormal. Fez tratamento anterior para engravidar em outro serviço de atendimento médico por 4 anos. Lembra-se de ter usado citrato de clomifeno e acetato de medroxiprogesterona por diversos ciclos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega cirurgia prévia. Nega qualquer problema de saúde. Nega disfunções sexuais.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes menstruais** Telarca aos 12 anos e menarca aos 14 anos de idade.



**Antecedentes ginecológicos** Ciclos menstruais espaniomenorreicos de 4 a 5 dias, a cada 45 a 120 dias. Nega menorragia ou dismenorreia.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 18 anos de idade. Dois parceiros durante a vida. Uma a duas relações sexuais por semana. Nega disfunção sexual.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Marido** P.S.S., 35 anos de idade, branco, empresário, natural do Rio de Janeiro, residente em São Paulo, SP.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 80 mmHg.
- Altura: 1,60 m.
- Peso: 65 kg.
- IMC: 25,3 kg/m<sup>2</sup>.
- Pilificação aumentada em face, abdome e raiz de coxas. Grau de hirsutismo: Leve.
- Índice de Ferriman-Gallwey: 11.
  - Mento: 0.
  - Buço: 0.
  - Tórax: 2.
  - Linha supra: 2.
  - Linha infra: 2.
  - Coxa: 2.
  - Braço: 0.
  - Dorso: 2.
  - Nádegas: 1.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos. Parênquima normal. Expressão negativa.
- Abdome: Aumento da pilificação na extensão da linha alba.
- OGE: NDN.
- Especular: Mucosa vaginal com trofismo normal. Colo uterino sem lesões. Presença de muco cervical em discreta quantidade, opaco e sem fiabilidade.
- Toque vaginal: Vagina justa para dois dedos, colo uterino regular, consistência normal, indolor à mobilização. Útero em anteversão, de dimensões normais, contornos regu-

lares. Ligamentos uterossacros sem alterações. Anexos não palpáveis. Ausência de abaulamento no fórnice posterior de vagina.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

As dosagens hormonais no 3º dia do ciclo menstrual estão resumidas na Tabela 1. Salienta-se que há aumento de LH e de relação LH/FSH.

Tabela 1 Dosagem hormonal (3º dia do ciclo)

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (UI/L)	6,8	2,4 a 9,3
LH (UI/L)	26	2,2 a 6,8
E2 (pg/mL)	32,9	22 a 215
T4L (ng/dL)	1,1	0,7 a 1,5
TSH (UI/L)	1,4	0,4 a 4,5
SHDEA (ng/mL)	3.415	620 a 6.150
Testosterona (ng/mL)	98	14 a 98
Androstenediona (ng/mL)	5,4	0,4 a 2,7
Progesterona (ng/mL)	0,8	2,5 a 28,0
Prolactina (ng/mL)	5,8	2 a 15
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	1,2	0,8 a 2,5
Glicemia de jejum (mg/dL)	71	< 100
Insulina (UI/L)	4,1	2,3 a 26,4
Colesterol total (mg/mL)	198	< 200
HDL	61	> 50
LDL	90	< 130
VLDL	47	< 30

Nesse caso, apesar do diagnóstico evidente de infertilidade por fator ovulatório, é necessário excluir fatores de infertilidade associados, dentre eles o tuboperitoneal e o masculino. A histerossalpingografia e o espermograma são exames básicos na investigação inicial desses casos. Deve-se levar em conta a importância da ultrassonografia pélvica, que foi inicialmente realizada. O espermograma do marido resultou normal e os valores estão na Tabela 2.



Tabela 2 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Volume ejaculado (mL)	2,5	2 a 5
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	140	> 20
Valor total de espermatozoides (milhões/mL)	210	
Índice de motilidade (A+B) (%)	53	> 50
Morfologia estrita de Kruger (%)	9	> 8

De imagem

*Ultrassonografia pélvica complementada com transdutor vaginal*

- Útero em anteversão, de dimensões normais, contornos regulares e ecotextura mio-metrial homogênea. Eco endometrial centrado e regular medindo 10,0 mm. Dimen-sões uterinas:  $6,0 \times 5,0 \times 3,7$  (volume:  $57,7 \text{ cm}^3$ ).
- Ovário direito em sua localização normal, contornos regulares e dimensões discreta-mente aumentadas, com a presença de várias formações císticas de paredes lisas e re-gulares, conteúdo anecoico, medindo até 8 mm em seu diâmetro médio e com distri-buição periférica. Medidas do ovário direito:  $3,6 \times 2,9 \times 2,1 \text{ cm}$  (volume:  $11,4 \text{ cm}^3$ ).
- Ovário esquerdo em sua localização normal, contornos regulares e dimensões discreta-mente aumentadas, com a presença de várias formações císticas de paredes lisas e regu-lares, conteúdo anecoico, medindo até 6 mm em seu diâmetro médio e com distribui-ção periférica. Medidas do ovário esquerdo:  $3,8 \times 2,8 \times 1,9 \text{ cm}$  (volume:  $10,5 \text{ cm}^3$ ).
- Conclusão: Ovários com padrão micropolicístico.

*Histerossalpingografia*

- Canal cervical sem alterações, cavidade uterina com volume normal e contornos re-gulares. Tubas contrastadas e permeáveis bilateralmente. Adequada dispersão de con-traste na cavidade pélvica.
- Conclusão: Normal.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Infertilidade primária por fator ovulatório.
- Anovulação crônica por síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Diagnóstico etiológico

- SOP

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP

- NICHD Conference 1990.

1. Hiperandrogenismo clínico e laboratorial + anovulação crônica.
2. Exclusão de outras etiologias.

## CONSENSO 2003 (ROTTERDAM — ESHRE/ASRM)

- Presença de 2 das 3 manifestações seguintes:

1. Anovulação crônica ou disovulia.
2. Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial.
3. Ovários policísticos (12 ou mais folículos < 9 mm e/ou volume aumentado) e exclusão de outras causas de hiperandrogenismo.

## TRATAMENTO

A conduta planejada pelo Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP para casos com diagnóstico de anovulação crônica é a indução de ovulação com citrato de clomifeno monitorizada por ultrassonografia endovaginal. Medidas gerais, como mudança de estilo de vida, dieta e adesão à atividade física, foram orientadas desde o primeiro atendimento.

O protocolo inicial de indução nos três primeiros ciclos foi:

- 1º ciclo: Citrato de clomifeno, 50 mg, do 5º ao 9º dia.
- 2º ciclo: Citrato de clomifeno, 100 mg, do 5º ao 9º dia.
- 3º ciclo: Citrato de clomifeno, 150 mg, do 5º ao 9º dia.

Não ocorreu desenvolvimento folicular em nenhum dos ciclos.

Na sequência, tentou-se a indução com FSH recombinante por mais dois ciclos consecutivos:

- 4º ciclo: FSH recombinante, 75 UI/dia, do 3º ao 9º dia do ciclo.
- 5º ciclo: FSH recombinante, 150 UI/dia, do 3º ao 9º dia do ciclo.

Da mesma maneira, não ocorreu resposta ovulatória. Optou-se, então, pela eletrocauterização laparoscópica ovariana. A paciente foi submetida à videolaparoscopia ginecológica, na qual foi realizada a eletrocauterização ovariana bilateral através de corrente monopolar. Foram realizadas, em média, de seis a oito perfurações em cada ovário com 40W de potência durante cerca de 5 segundos. A permeabilidade tubária bilateral foi comprovada por cromotubagem.

A paciente evoluiu com normalização dos ciclos menstruais imediatamente após o procedimento. Foram realizadas dosagens hormonais no 3º mês pós-cirúrgico (Tabela 3):



Tabela 3 Dosagem hormonal no 3º mês pós-cirúrgico

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (UI/L)	6,6	2,4 a 9,3
LH (UI/L)	8,5	2,2 a 6,8
E2 (pg/mL)	28	22 a 215
T4L (ng/dL)	1,1	0,7 a 1,5
TSH (UI/L)	1,4	0,4 a 4,5
SHDEA (ng/mL)	1.357	620 a 6.150
Testosterona (ng/mL)	0,3	14 a 98
Androstenediona (ng/mL)	1,8	0,4 a 2,7
Progesterona (ng/mL)	0,8	2,5 a 28,0
Prolactina (ng/mL)	3,5	2 a 15
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	1,2	0,8 a 2,5
Glicemia de jejum (mg/dL)	73	< 100

A paciente apresentou atraso no 4º ciclo menstrual espontâneo. O beta-hCG sérico quantitativo foi de 1.894,8 U/L.

Atualmente, apresenta-se em acompanhamento pré-natal de gestação única e sem intercorrências.

COMENTÁRIOS

Qual o melhor tratamento para infertilidade na SOP?

Dados encontrados na literatura

O objetivo do tratamento de mulheres anovulatórias com diagnóstico de SOP é o desenvolvimento de folículo único (monofoliculogênese). Dessa maneira, é necessário um manejo ovulatório criterioso para se evitar síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) e gestação múltipla.

De acordo com a literatura pertinente, preconiza-se como tratamento de primeira escolha o emprego do citrato de clomifeno na indução ovulatória em mulheres inférteis com diagnóstico de SOP. É obrigatório monitorizar a indução por meio de ultrassonografia, mesmo com o uso do citrato de clomifeno. No entanto, é necessário ressaltar que 15 a 20% dessas mulheres não respondem à terapêutica.

Podem ser indicadas como tratamento de segunda linha a indução ovulatória em baixas doses com gonadotrofina, ou a indução ovulatória cirúrgica através do *drilling* ovariano laparoscópico.

A indicação do tratamento cirúrgico deve ser bastante criteriosa e está reservada para situações em que a indução medicamentosa fracassou ou em mulheres com antecedentes e/ou risco de SHO.

O *drilling* ovariano está associado a boas taxas de ovulação (> 80%) e à gestação (> 40%). Outras vantagens dessa técnica são as baixas taxas de abortamento e de gestação múltipla. No entanto, apresenta riscos inerentes a um procedimento cirúrgico. O comprometimento da função ovariana não pode deixar de ser considerado. Dessa maneira, essa técnica deve ser realizada por endoscopista qualificado.

A fertilização *in vitro* é a última opção de tratamento na SOP e está indicada quando há falha no tratamento com técnicas de menor complexidade ou quando há outro fator de infertilidade associado.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Balasch J, Fábregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, Vanrell JA. Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(10):561-5.
2. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD001122.
3. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3498-503.
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3):462-77. Erratum in: *Hum Reprod* 2008; 23(6):1474.
5. Tulandi T, Watkin K, Tan SL. Reproductive performance and three-dimensional ultrasound volume determination of polycystic ovaries following laparoscopic ovarian drilling. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42(6):436-40.



## Questões

**1. Dentre os exames solicitados na avaliação da paciente com suspeita de SOP, qual o menos importante?**

- a. FSH e LH.
- b. FSH, LH, prolactina e TSH.
- c. Testosterona.
- d. SDHEA e androstenediona.
- e. 17-hidroxiprogesterona.

**2. Quais exames são fundamentais, mesmo diante de um caso no qual o diagnóstico de infertilidade conjugal por fator ovulatório é claro?**

- a. Espermograma, histerossalpingografia e ultrassonografia pélvica por via endovaginal.
- b. Espermograma e teste pós-coito.
- c. Espermograma, histerossalpingografia, ultrassonografia pélvica por via endovaginal e teste pós-coito.
- d. Inibina, hormônio antimülleriano e contagem de folículos antrais.
- e. Não há necessidade de se prosseguir com a investigação quando a causa de infertilidade é clara.

**3. Quando se deve introduzir metformina no tratamento de infertilidade relacionada à SOP?**

- a. Sempre, por causa da melhora comprovada na resposta ovulatória.
- b. Nunca, pelo risco de malformação fetal associada à medicação.
- c. Em pacientes com sinais de resistência à insulina.
- d. Sempre, mas com grande vantagem da metformina de liberação lenta (XR).
- e. Nunca, pelo risco de hiperestímulo ovariano.

# Infertilidade – Fator Tubário em Casal HIV Sorodiscordante

C A S O 96

Paula Beatriz Tavares Fettback

Paulo César Serafini

## IDENTIFICAÇÃO

J.P.F., 29 anos de idade, parda, casada, empresária, natural de São Paulo, residente em Barueri, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Casada há 6 anos, com parceiro soropositivo para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

**História pregressa da moléstia atual** Casal sorodiscordante para HIV. Parceiro recebeu o diagnóstico após a realização de exames pré-operatórios para cirurgia de linfoma de esôfago, do qual foi operado há 9 anos. O marido, de 35 anos de idade, faz uso de terapia antirretroviral (didanosina, estavudina, ritonavir e saquinavir). Casados há 6 anos, pensaram em engravidar muitas vezes, mas desconheciam as técnicas de reprodução assistida para casais sorodiscordantes. Há 6 meses, foram encaminhados ao Hospital das Clínicas, onde iniciaram a investigação, sendo diagnosticada ejaculação retrógrada e indicada a alcalinização da urina. A paciente é soronegativa, apresenta ciclos menstruais regulares de 28 dias desde a menarca e fluxo menstrual em quantidade moderada. Nega dismenorreia e dispareunia. A histerossalpingografia demonstrou tubas obstruídas em nível cornual.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.



**Antecedentes pessoais** Alérgica a dipirona. Enxaqueca sem aura. Rinite alérgica. Colecistectomia laparoscópica há 8 anos.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes ginecológicos** Telarca e pubarca aos 13 anos de idade. Menarca aos 14 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, de 28 dias.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 19 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Camisinha.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 120 × 70 mmHg.
- Altura: 1,64 m.
- Peso: 68,55 kg.
- IMC: 25,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Cabeça e tórax: NDN.

### Ginecológico

- Abdome: NDN.
- OGE: Inspeção da genitália externa e vagina sem alterações.
- Especular: Colo centralizado, coloração rósea, sem secreções.
- Toque: Útero em AVF ao toque bimanual, volume e consistência normais para idade, indolor à mobilização. Anexos não palpados.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais (masculino)

- Pesquisa da carga viral HIV-1 no plasma: 2.390 cópias.
- Imunofenotipagem para linfócitos T CD3 e subpopulações CD4 e CD8 séricos (Tabela 1).

Tabela 1 Imunofenotipagem para linfócitos T CD3 e subpopulações CD4 e CD8

Exame	Resultados	Valores de referência
Leucócitos (mcL)	5.800	4.500 até 11.000
CD3 (%)	81,0	60,0 a 85,0
CD3 absoluto (mcL)	2.236	812 a 2.318
CD4 (%)	19,0	35,0 a 62,0
CD4 absoluto (mcL)	527	535 a 2.480
CD8 (%)	52,5	17,0 a 43,0
CD8 absoluto (mcL)	1.449	255 a 1.720
Relação CD4/CD8 (mcL)	0,36	0,90 a 4,00

- Pesquisa de espermatozoides na urina: Negativa.
- Espermograma: a análise seminal completa está na Tabela 2.

Tabela 2 Análise seminal completa

Parâmetro avaliado	Resultados	Valores e dados de referência
Coagulação	Ausente	Presente
Cor e aspecto	Amarelo citrino	Branco opalescente
Volume ejaculado (mL)	1,5	≥ 2,0
pH	7,0	7,2 a 8,0
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	44,0	≥ 20,0
Motilidade* (%)		17,0 a 43,0
Grau A (%)	0	
Grau B (%)	55	
Grau C (%)	7	
Grau D (%)	38	
Concentração de células redondas (milhões/mL)	0,1	≥ 5,0
Morfologia estrita de Kruger** (%)	4	> 4 (ovais normais)

\* Classificação da motilidade: grau A (progressivo linear rápido); grau B (progressivo linear lento ou não linear); grau C (não progressivo); grau D (imóvel). Fonte: Manual da OMS, 2010.

\*\* Considera não somente a morfologia dos espermatozoides, mas, também, localização, tamanho e formato da cabeça, do acrossomo, da peça intermediária e da cauda.



- Pesquisa da carga viral para HIV-1/PCR-RT (Tabela 3).

**Tabela 3** Carga viral – Reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativo para o RNA do HIV-1

Material	Resultado (carga viral*)	Log
Sêmen	4.800 cópias/mL	3,68

\*Limite de detecção: 40 cópias/mL.

**HIPÓTESE DIAGNÓSTICA**

- Infertilidade conjugal causada por fator tubário em casal HIV sorodiscordante.

**TRATAMENTO**

O preparo seminal foi realizado pela técnica de dupla lavagem.

Foi feita fertilização *in vitro* com a aplicação da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

O preparo seminal para a realização da ICSI foi feito por meio de seleção de espermatozoides após centrifugação em gradientes descontínuos, seguido de *swim-up*. Parte da amostra obtida (150 mcL) foi utilizada para teste de detecção viral por PCR-RT. Os espermatozoides móveis obtidos foram diluídos, e o sêmen pós-preparo foi congelado, utilizando o protocolo de rotina para congelamento com solução crioprotetora (glicerol).

A estimulação ovariana foi feita com 150 UI diárias de FSH recombinante (rFSH) subcutâneo associado ao análogo agonista de GnRH. A resposta ovariana foi monitorada por ultrassonografia transvaginal e determinações de níveis séricos de estradiol. Com a presença de mais de três folículos com diâmetro médio superior a 18 mm, foi administrado alfacoriogonadotropina recombinante (r-hCG) na dose única de 250 mg subcutâneo. A dose total de rFSH utilizada foi de 1.350 UI. A aspiração folicular guiada por ultrassonografia transvaginal foi realizada 35 horas após a administração do r-hCG, obtendo-se 7 oócitos em metáfase II. A fertilização assistida foi realizada pela técnica de ICSI.

A alíquota seminal mantida congelada depois do preparo ( $41,66 \times 10^6$ ) foi utilizada após lavagem com meio de cultura para remoção da solução crioprotetora (glicerol). A técnica de ICSI foi realizada nos 7 oócitos com obtenção de 5 embriões fertilizados, isto é, formação de 2 pronúcleos (masculino e feminino) e 2 embriões com formação de apenas 1 pronúcleo. Foram transferidos 2 embriões em fase de blastocisto no 5º dia de desenvolvimento embrionário, utilizando-se o cateter de Wallace. A transferência embrionária foi guiada por ultrassonografia, sem dificuldades e, dez dias após, a dosagem do beta-hCG sérico apresentou 220 UI/L. A gestação única foi confirmada pela presença de um saco gestacional implantado na cavidade uterina fúndica posterior por ultras-

sonografia transvaginal, 25 dias após a realização do primeiro beta-hCG. A evolução da gestação foi normal, sem intercorrências.

Foi realizado parto cesariano, feto do sexo masculino, 3.090 g, Apgar 9-10-10.

## COMENTÁRIOS

### Epidemiologia do HIV

De acordo com o último relatório do Unids (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids), desde o início da epidemia, mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus do HIV. Em 2009, aproximadamente 33,3 milhões de pessoas viviam com HIV, em comparação aos 26,2 milhões em 1999. Estima-se que mais de 86% das pessoas infectadas estejam em idade reprodutiva. Os recentes avanços na terapia antirretroviral e o tratamento das infecções oportunistas vêm aumentando a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos infectados. Em 2009, houve 1,8 milhão de óbitos relacionados à aids, sendo inferior aos 2,1 milhões de óbitos em 2004.

Dentro dessa realidade, as técnicas de reprodução assistida têm um impacto significativo na prevenção da transmissão do HIV, assim como das hepatites B e C, possibilitando a casais sorodiscordantes, em que apenas o homem é infectado, a reprodução de forma segura e um planejamento familiar adequado.

De acordo com a Constituição brasileira, todo cidadão tem garantido o acesso à saúde ou às técnicas terapêuticas disponíveis para o tratamento ou manejo de qualquer doença, não cabendo qualquer exclusão. Além disso, a Portaria n.426, de 22 de março de 2005, instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida, na qual uma das considerações afirma que “as técnicas de reprodução humana assistida contribuem para a diminuição da transmissão vertical e horizontal de doenças infectocontagiosas, genéticas, entre outras”.

Portanto, a promoção da assistência aos casais sorodiscordantes pela reprodução assistida é efetiva, uma vez que há sólidos argumentos a favor do uso de espermatozoides pós-preparo para inseminação artificial, fertilização *in vitro* e ICSI.

### Técnica de lavagem espermática

Até a década de 1990, a alternativa proposta aos casais sorodiscordantes era a inseminação heteróloga. Em 1992, Semprini et al. propuseram uma nova técnica de preparo seminal para pacientes HIV positivos. Essa técnica preconizava a filtração em gradientes de densidade seguida de *swim-up*, eliminando da amostra os elementos celulares imóveis, como espermatozoides e outras células do plasma seminal. Essa associação de técnicas baseia-se na premissa de que apenas os espermatozoides móveis não carregam partículas virais. Em 1998, um estudo relatou o primeiro caso de gestação em casal sorodiscordante utilizando a técnica de ICSI. Essa técnica tem sido utilizada como primeira escolha nesses casos, uma vez que somente um espermatozoide é injetado no oócito, sendo o risco de infecção bem menor em comparação aos milhões de espermatozoides introduzidos na inseminação intrauterina.



Dessa forma, a técnica de dupla lavagem seminal como estratégia para excluir o vírus dos fluidos seminais em tratamentos de reprodução assistida para casais sorodiscordantes tem sido amplamente difundida com eficácia significativa. Estudos demonstraram segurança da lavagem espermática, independentemente dos níveis de linfócitos CD4, da carga viral e do estado clínico do paciente infectado. Além disso, a manipulação seminal não afeta as taxas de sucesso de gravidez. Todavia, no casal em questão, havia evidência de fator tubário, o qual exigia a utilização da técnica de FIV com ICSI e a lavagem espermática descrita para homens portadores do vírus HIV.

A técnica de dupla lavagem consiste na obtenção do sêmen infectado por masturbação, seguido de fracionamento celular e isolamento de espermatozoides móveis por intermédio de três técnicas de lavagem seminal (método de gradiente descontínuo/*swim-up*). Parte da amostra obtida é imediatamente utilizada para teste de detecção viral por PCR-RT. As amostras com carga viral negativa após PCR são, então, utilizadas para fertilizar os oócitos pela técnica de ICSI ou inseminação intrauterina.

### **Técnicas de reprodução assistida**

Os casais soropositivos para o HIV encontram-se em três situações distintas: quando somente o homem está infectado; homem e mulher estão infectados; quando somente a mulher é infectada. Além disso, é extremamente importante a pesquisa de infecção concomitante pelos vírus da hepatite B e/ou C, uma vez que o vírus da hepatite C em pacientes com HIV acelera a replicação viral e lesão hepática do portador.

Na situação em que somente o homem é infectado, são estabelecidos critérios laboratoriais para o preparo e a forma de utilização do sêmen. Em 2002, o American College of Obstetrics and Gynecology e a American Society for Reproductive Medicine recomendaram a lavagem seminal como tratamento de escolha aos casais sorodiscordantes. Mesmo que o paciente tenha manifestações clínicas da doença ou coinfeções, as técnicas de reprodução assistida não são contraindicadas, uma vez que a possibilidade de transmissão pelo sêmen preparado é extremamente baixa.

Quando ambos são infectados, o que define a realização ou não da reprodução assistida é o estado clínico da mulher, sendo que as pacientes sem manifestações clínicas da aids, com contagem de linfócitos CD4 maior que 400 células/mm<sup>3</sup> e carga viral indetectável são tratadas preferencialmente. Igualmente, nos casos em que somente a mulher é infectada, a condição clínica materna é o fator limitante da inseminação intrauterina. Por ser uma população de risco, é importante que as afecções tubárias sejam previamente excluídas nessas mulheres; dessa forma, a técnica de reprodução assistida deverá ser individualizada. Quando há doença materna, os cuidados durante a gestação e o puerpério são fundamentais para evitar a transmissão vertical.

O seguimento desses casais, assim como das crianças nascidas, é fundamental para assegurar a eficiência da lavagem seminal e da ICSI como primeira escolha em casais sorodiscordantes.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Carvalho WAPC, Rossi LM, Rodrigues D, Barbosa CP. HIV, Hepatite B e Hepatite C. In: Dzik A, Pereira DHM, Cavagna M, Amaral WN (eds.). Tratado de reprodução assistida. São Paulo: Segmento Farma, 2010.
2. Diário Oficial da União. República Federativa do Brasil: Edição n. 56 de 23 de março de 2005.
3. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373(6510):123-6.
4. Mancebo ACA, Souza MCB, Almeida GL, Souza MM, Rocha CR, Henriques AC et al. Gestação após injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) em casal sorodiscordante para HIV-1: tempo de refletir sobre AIDS e reprodução. *J Bras Doenças Sex Transm* 2005; 17(1):153-6.
5. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmatic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod* 1998; 13(11): 3247-9.
6. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-70.
7. Mortimer D. Semen analyses. In: Practical laboratory andrology. Oxford University Press, New York, 1994.
8. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Lang JM, Viville S, Favre R. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005; 20(11):3136-40.
9. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003; 18(6):1244-9.
10. Palermo G, Joris H, Devroy P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340:17-8.
11. Riddler SA, Mellors JW. HIV-1 viral load and clinical outcome: review of recent studies. *AIDS* 1997; 11(Suppl 1): S141-8.
12. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
13. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, Chinchole JM, Cravello L, Giorgetti C et al. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2838-43.
14. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2010 report on the global AIDS epidemic. Geneva: Unaid, 2010.
15. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for examination and processing of human semen. 5.ed. 2010.
16. Yao J, Liu Z, Ko LS, Pan G, Jiang Y. Quantitative detection of HIV-1 RNA using NucliSens EasyQ HIV-1 assay. *J Virol Methods* 2005; 129(1):40-6.



## Questões

**1. Qual deve ser o procedimento mais adequado em reprodução assistida para casais sorodiscordantes em que somente o marido é HIV soropositivo?**

- a. A gestação deve ser evitada se os valores de linfócitos T CD4 no plasma forem menores que 400 células/mm<sup>3</sup>.
- b. Lavagem seminal seguida de ICSI é considerado o tratamento de escolha em casais sorodiscordantes em que somente o homem é infectado.
- c. A inseminação intrauterina deve ser sempre a primeira escolha nos casos de casais sorodiscordantes em que somente o homem é infectado.
- d. Neste caso, a gestação é sempre contraindicada.
- e. Caso o homem apresente também coinfeção pelo vírus da hepatite C, a gestação é contraindicada.

**2. Qual é a melhor conduta em reprodução assistida quando ambos os parceiros são infectados pelo HIV?**

- a. Inseminação intrauterina independentemente da carga viral e dos valores de linfócitos T CD4, uma vez que a infecção já está ativa em ambos.
- b. Fertilização *in vitro* sempre que a mulher apresentar boa condição clínica, carga viral negativa e linfócitos T CD4 maiores que 400 células/mm<sup>3</sup>.
- c. Inseminação heteróloga, uma vez que a medida reduz a taxa de transmissão vertical.
- d. Neste caso, a gestação é sempre contraindicada e o casal deve ser encaminhado à adoção de crianças.
- e. Mulheres sem manifestações clínicas da aids, contagem de linfócitos CD4 maior que 400 células/mm<sup>3</sup> e carga viral indetectável são tratadas preferencialmente. A técnica de reprodução assistida deve ser selecionada para cada caso.

**3. Na vigência de gestação em mulher soropositiva para HIV, sem doença ativa, valores de CD4 normais e carga viral negativa, quais devem ser os principais cuidados?**

- a. Utilização de antirretrovirais a partir de 12 semanas de gestação, durante o parto e nas primeiras 6 semanas de vida do recém-nascido. De preferência, o parto vaginal deve ser evitado, além de suspensão do leite materno.
- b. Neste caso, a contaminação é extremamente rara e a gestante deve somente suspender a lactação do recém-nascido.
- c. Alguns autores acreditam que não se deve suspender a lactação neste caso, uma vez que os benefícios do aleitamento materno são maiores que os riscos de infecção.
- d. A utilização de antirretrovirais a partir de 12 semanas de gestação e a suspensão do aleitamento materno são suficientes em casos em que a carga viral é negativa.
- e. Neste caso, a conduta depende da sorologia do parceiro; as medidas preventivas de transmissão vertical devem ser tomadas somente em casos de parceiro soropositivo para HIV.

Paulo Homem de Mello Bianchi

Paulo César Serafini

### IDENTIFICAÇÃO

A.R.P.R., 33 anos de idade, branca, casada, comerciante, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dificuldade para engravidar há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente casada há 3 anos com E.M.R., 33 anos de idade. No início do relacionamento, a paciente utilizava anticoncepcional hormonal oral combinado como método contraceptivo, mas, há 2 anos, o casal decidiu engravidar e o uso da medicação foi interrompido. O casal tem mantido uma média de 2 relações sexuais semanais e aumentam a frequência nos períodos em que a paciente nota modificação nas características do muco cervical, aproximadamente no meio do intervalo intermenstrual. O marido também é comerciante e tem um filho de 8 anos de idade de outro relacionamento; não apresenta nenhum antecedente cirúrgico e não é portador de nenhuma moléstia. O casal aparentou ansiedade e frustração com a situação, principalmente a paciente, que questionou o motivo de tal dificuldade.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Refere obstipação com hábito intestinal de 1 vez a cada 3 a 4 dias.

**Antecedentes pessoais** Apendicectomia aos 16 anos de idade, sem intercorrências. Nega moléstias ou uso de medicações. Apresenta rinite alérgica.



**Antecedentes familiares** Possui 3 irmãos e 3 irmãs saudáveis. Duas irmãs já tiveram filhos, os demais ainda não tentaram engravidar. Nega antecedentes de infertilidade em outros membros da família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos menstruais regulares com 28 a 30 dias de intervalo intermenstrual e 3 a 5 dias de fluxo. Nota modificação do muco cervical aproximadamente no meio do ciclo, como exposto anteriormente; não nota outros sinais ovulatórios. Nega dismenorreia, mas, por vezes, apresenta dor pélvica do tipo pontada, de fraca/moderada intensidade, sem irradiação e de curta duração, nos intervalos intermenstruais. Refere ter sido submetida à cauterização de condiloma cervical aos 22 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 16 anos de idade. Já teve 4 parceiros sexuais. Nos últimos 5 anos, manteve relações apenas com o marido. Libido e orgasmo presentes. Nega dispareunia.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,60 m.
- Peso: 53 kg.
- IMC: 20,7 kg/m<sup>2</sup>.
- Sem alterações nos exames respiratório e cardiovascular.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, de volume normal. Sem abaulamentos, retrações ou massas palpáveis. Expressão negativa. Axilas livres.
- Abdome: Plano com presença de cicatriz cirúrgica na fossa ilíaca direita junto ao ponto apendicular. Flácido, indolor à palpação e sem massas palpáveis. Ruídos hidroaéreos presentes e normais.
- Sem alterações vulvares.
- Toque: Colo uterino fibroelástico, posterior, com mobilidade discretamente reduzida e um pouco dolorosa. Anexos não palpáveis.
- Especular: Conteúdo vaginal fisiológico. Colo uterino epitelizado e com orifício externo puntiforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Foram realizados no 3º dia do ciclo menstrual os exames da Tabela 1.

Tabela 1 Dosagem hormonal, sorologias e tipagem sanguínea

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	5,92	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	2,3	2,2 a 6,8
E2 (pg/mL)	47,8	22 a 215
HIV-1 e 2	Negativo	Negativo
Hepatite B	Negativo	Negativo
Hepatite C	Negativo	Negativo
Sífilis	Negativo	Negativo
Tipagem sanguínea	A+	

Os exames mostram reserva ovariana normal. As sorologias e a tipagem sanguínea são exames obrigatórios na investigação do casal infértil. Também foi avaliado o esper-mograma do E.M.R, cujos dados constam na Tabela 2.

Tabela 2 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Volume ejaculado (mL)	3	2 a 5
pH	8,0	7,0 a 8,3
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	56	> 20
Motilidade*		
Grau A (%)	47	> 25
Grau B (%)	7	
Grau C (%)	2	
Grau D (%)	44	
Morfologia estrita de Kruger (%)	15	> 14
Leucócitos (milhão/mL)	0,5	< 1

\* Classificação da motilidade: grau A (progressivo linear rápido); grau B (progressivo linear lento ou não linear); grau C (não progressivo); grau D (imóvel).



O exame não mostrou qualquer alteração seminal que pudesse justificar a dificuldade do casal, afastando o fator masculino de infertilidade.

## De imagem

### *Ultrassonografia pélvica transvaginal*

Realizada no 7º dia do ciclo menstrual.

- Útero em AVF, medindo  $6,22 \times 3,69 \times 2,41$  cm nos eixos longitudinal, anteroposterior e transversal, com volume de  $28,76 \text{ cm}^3$  (normal até  $90 \text{ cm}^3$ ).
- Contornos regulares e ecotextura miometrial homogênea. Eco endometrial homogêneo medindo 6 mm de espessura.
- Ovário direito de textura normal medindo  $2,69 \times 2,05 \times 2,78$  cm ( $7,97 \text{ cm}^3$ ). Ovário esquerdo medindo  $1,47 \times 3,43 \times 2,02$  cm ( $5,3 \text{ cm}^3$ ), apresentando em seu interior imagem hipocóide arredondada de 12 mm (cisto folicular).

O exame mostra útero de volume normal para a idade e sem alterações grosseiras que poderiam interferir na fertilidade, como miomas submucosos ou pólipos; portanto, afastou-se o fator uterino de infertilidade.

Os ovários têm, também, volume normal, indicando boa reserva ovariana. Esse resultado, somado ao padrão menstrual relatado pela paciente e aos exames laboratoriais descritos anteriormente, permite afastar o fator ovulatório de infertilidade.

### *Histerossalpingografia*

- Realizada no 7º dia do ciclo menstrual.
- As imagens mostram canal cervical normal, cavidade uterina com distensibilidade e volume adequados e sem abaulamentos ou falhas de enchimento.
- Tubas uterinas pervias; porém, notam-se dilatação distal de ambas as tubas e retenção de contraste peritubário, sugerindo a presença de aderências pélvicas (Figuras 1 e 2).

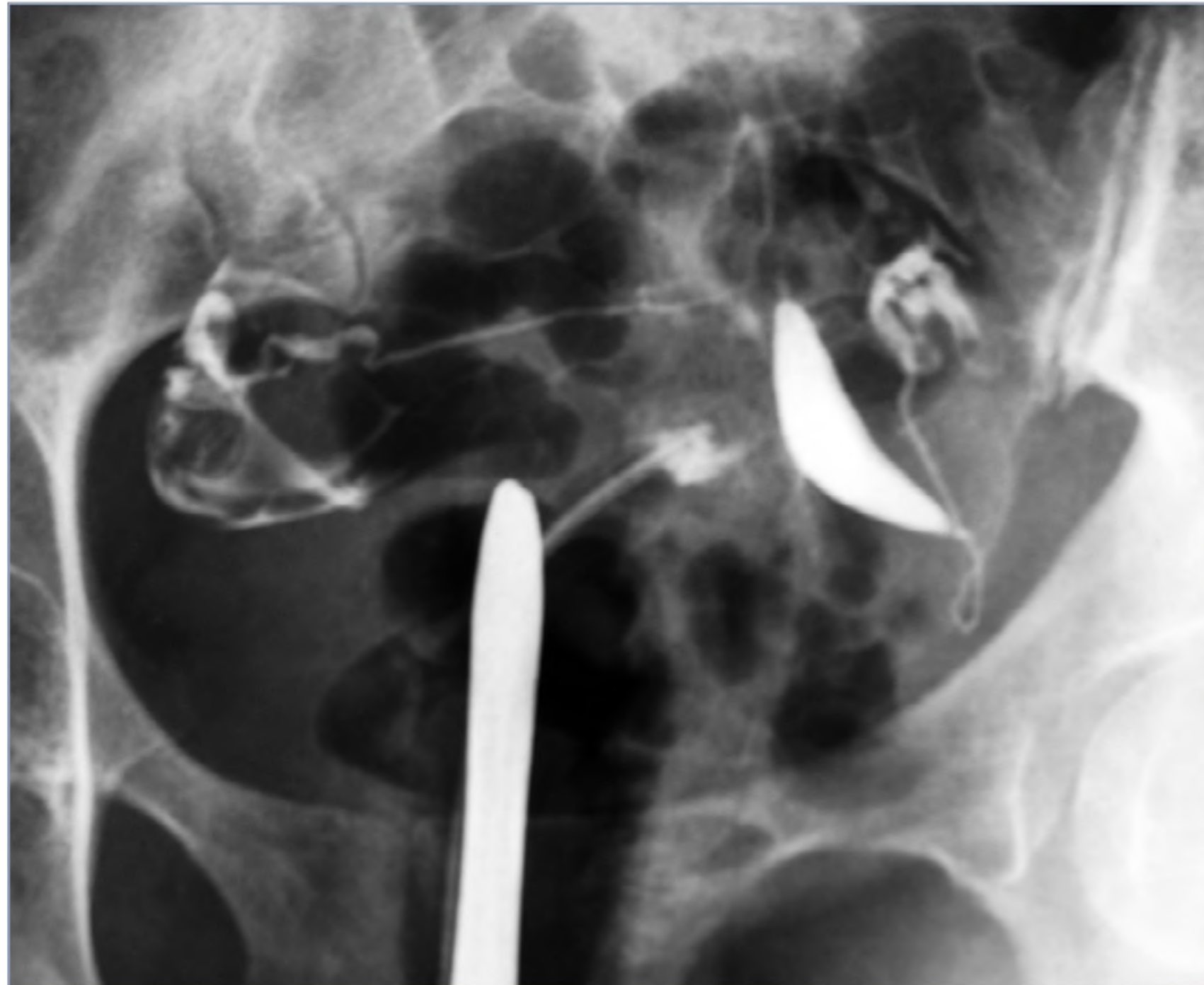
## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintomático

- Infertilidade primária há 2 anos.

### Diagnóstico etiológico

- Fator tubário.
- Fator peritoneal.
- Fator uterino.
- Fator masculino.



**Figura 1** Histerossalpingografia mostrando canal cervical e cavidade uterina normais, apesar de desviados para a esquerda. Tubas uterinas pérvias; porém, notam-se enovelamento das porções distais de ambas as tubas e retenção peritubária direita do contraste extravasado.



**Figura 2** Histerossalpingografia. Teste de Cotte realizado 5 minutos após a retirada do cateter cervical. Notam-se retenção distal do contraste em ambas as tubas e retenção peritubária direita do contraste extravasado.



### Diagnóstico final

- Fator peritoneal de infertilidade – prováveis aderências pélvicas.

### TRATAMENTO

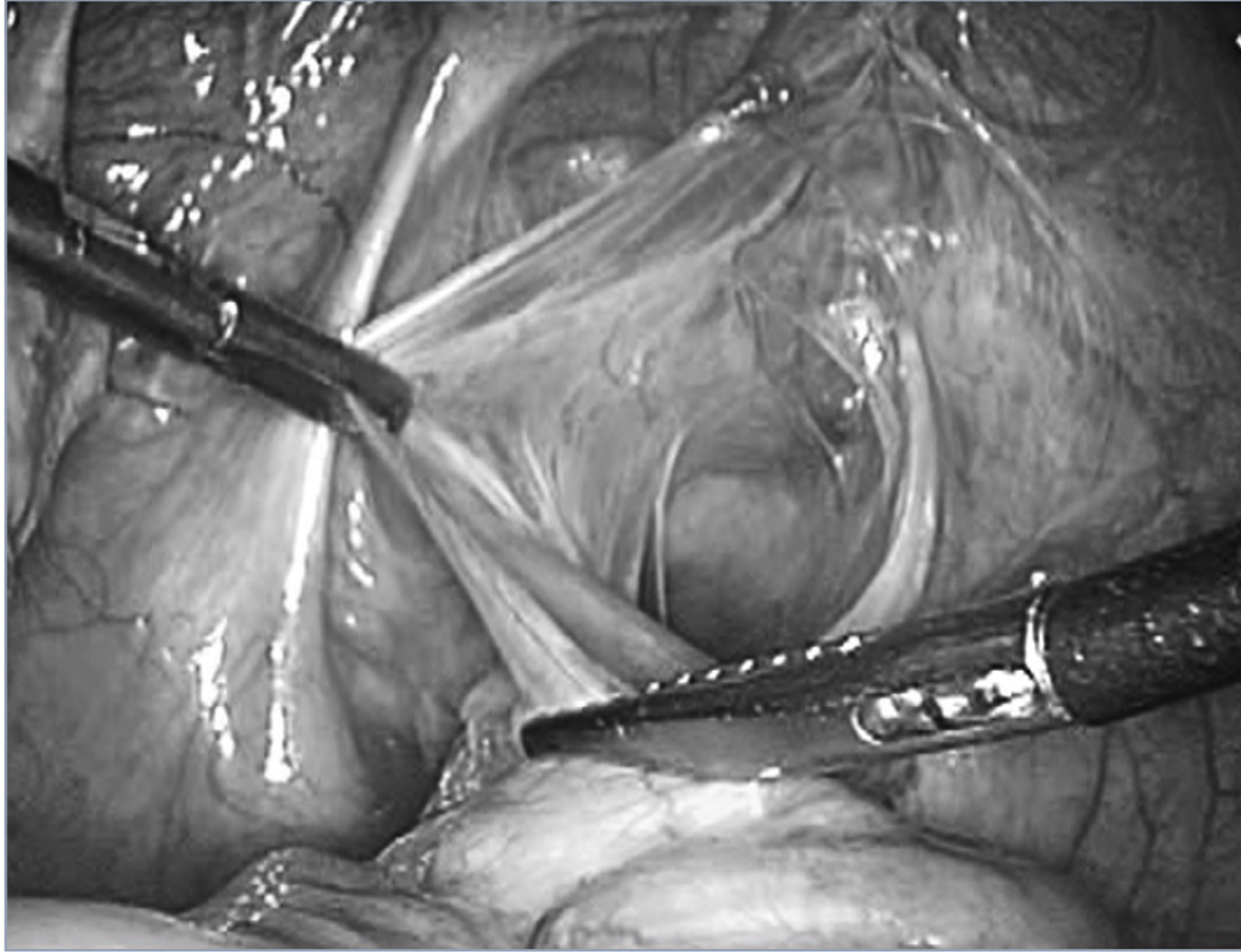
Por se tratar de um casal jovem, com tempo de infertilidade não muito longo, optou-se pela realização de laparoscopia com o intuito de confirmar o diagnóstico e, simultaneamente, tratar a paciente. Durante a cirurgia, detectaram-se múltiplas aderências pélvicas firmes entre tubas uterinas, ovários, retossigmoide e paredes pélvicas, bem como aderências em corda de violino entre o fígado e a parede anterior do abdome (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) (Figuras 3, 4 e 5). As aderências foram desfeitas e o exame de cromotubagem foi positivo bilateralmente, confirmando permeabilidade tubária; porém, notou-se mínima dilatação tubária distal bilateralmente. O casal foi orientado a tentar engravidar naturalmente após a cirurgia.

Em retorno realizado 6 meses após a intervenção cirúrgica, a paciente referia melhora da dor pélvica e da obstipação; porém, o casal ainda não havia conseguido engravidar. Optou-se, então, pela técnica de fertilização *in vitro*, por causa da provável disfunção tubária. Após estimulação da ovulação, coleta dos óvulos e fertilização *in vitro*, dois embriões foram transferidos ao útero. O exame de beta-hCG realizado 14 dias depois mostrou-se positivo. Na primeira ultrassonografia, notaram-se dois sacos gestacionais, mas apenas um deles apresentava embrião com batimentos cardíacos. A gestação transcorreu sem intercorrências e resultou no nascimento a termo de uma criança saudável.

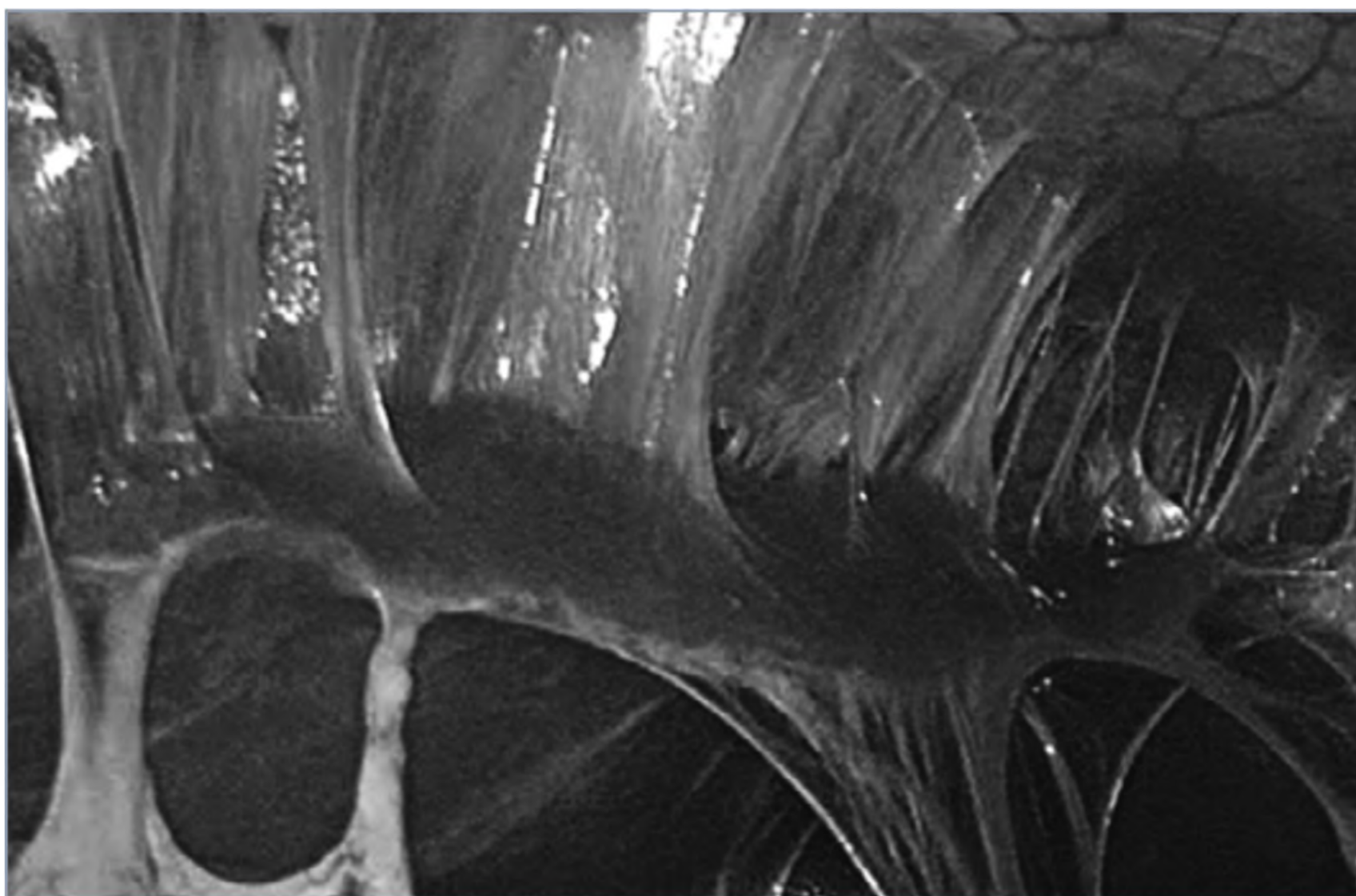


**Figura 3** Aderências firmes entre o ovário e a tuba direitos com a parede lateral da pelve. ☞





**Figura 4** Aderências entre o reto e o cólon sigmoide com a parede posterior do útero. ☞



**Figura 5** Aderências entre o fígado e a parede anterior do abdome. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. ☞



## COMENTÁRIOS

### Conceito e prevalência

O fator peritoneal de infertilidade é definido como distúrbio do peritônio abdomino-pélvico, que provoca alteração da anatomia normal dos órgãos pélvicos, dificultando a captura e o transporte dos óvulos pelas tubas uterinas. As principais condições implicadas são as aderências pélvicas (conexões fibrovasculares que unem de forma anormal dois órgãos pélvicos) e a endometriose; esta última será discutida com mais detalhes em outro capítulo.

O fator peritoneal juntamente com o tubário são os fatores mais frequentes de infertilidade conjugal, estando presentes em 10 a 30% dos casos.

### Etiologia e fisiopatologia

As aderências pélvicas, em geral, formam-se após agressão peritoneal causada principalmente por:

- Agente infeccioso: É a principal causa de aderências no meio. O agente mais comum é a *Chlamydia trachomatis*, causadora da doença inflamatória pélvica aguda; porém, outros processos infecciosos também podem causar aderências, como aborto infectado, apendicite aguda, diverticulite aguda, enterite focal e tuberculose.
- Cirurgias abdominais ou pélvicas: As aderências ocorrem em 55 a 100% das pacientes após cirurgias pélvicas.
- Endometriose.

O peritônio lesado regenera-se a partir do mesênquima subjacente. Após a agressão, ocorrem degranulação de mastócitos e aumento da permeabilidade vascular com consequente reação inflamatória. Rapidamente, formam-se depósitos de fibrina, leucócitos e exsudatos celulares sobre a área lesada, aderindo a estruturas próximas. A maior parte desses depósitos de fibrina é transitória, sendo quebrada e absorvida por ação fibrinolítica peritoneal; entretanto, em algumas situações, o agente agressor suprime a atividade fibrinolítica peritoneal, o depósito persiste e é substituído por fibrose e vasos sanguíneos, formando as aderências.

Os mesmos fatores que agridem e lesam o peritônio, provocando aderências, podem, também, causar lesão e disfunção tubárias. Isso acontece em casos de endometriose ou de sequelas de doença inflamatória pélvica, na qual o agente infeccioso atinge a pelve de forma ascendente, isto é, deve passar antes pela cavidade uterina e pela luz tubária, onde pode causar graus variados de disfunção. Portanto, existe grande associação entre o fator peritoneal e o tubário de infertilidade.

## Diagnóstico

### Clínico

- Sintomas: Pacientes com aderências peritoneais podem queixar-se, além da infertilidade, de dor pélvica crônica ou de dismenorreia e dispareunia nos casos de endometriose; entretanto, a maioria é assintomática.
- Antecedentes pessoais de doenças sexualmente transmissíveis, promiscuidade sexual, doença inflamatória pélvica aguda e cirurgia abdominal ou pélvica são fatores de risco para aderências.
- O exame físico pode ser completamente normal ou mostrar sinais de diminuição da mobilidade das vísceras pélvicas.
- As manifestações clínicas podem levantar suspeita da presença de fator peritoneal; entretanto, por serem inespecíficas, têm baixo poder preditivo, não bastando para o diagnóstico definitivo.

### Exames complementares

- Histerossalpingografia: Radiografia contrastada que permite o estudo morfológico do canal cervical, da cavidade uterina e das tubas uterinas. O desvio da trajetória normal das tubas uterinas e a retenção do contraste extravasado na cavidade pélvica, formando pequenas bolsas ao invés de distribuir-se homogeneamente pela pelve, sugerem a presença de aderências. É recomendada pelas sociedades americana e europeia de infertilidade e reprodução humana como teste inicial para avaliação do fator tuboperitoneal de infertilidade; porém, possui baixa acurácia para detectar aderências.
- Sorologia para clamídia: Por causa da grande associação entre a infecção por *Chlamydia trachomatis* e a ocorrência de doença tuboperitoneal, a pesquisa de anticorpos para esse agente foi proposta como parte da investigação da infertilidade conjugal. A metanálise realizada por Mol et al., em 1997, demonstrou que a detecção de anticorpos anticlamídia pelas técnicas de imunofluorescência ou ELISA em títulos superiores a 1:8 e 1:64 tem acurácia igual a da histerossalpingografia para a detecção de doença tuboperitoneal, se comparada a achados cirúrgicos. Entretanto, esse exame possui algumas desvantagens, como a incapacidade de detectar os outros agentes responsáveis por lesões tuboperitoneais (p.ex., a endometriose) e não fornecer informações sobre a cavidade uterina e o canal cervical e, por isso, ainda não é considerado teste de rotina em muitos serviços de reprodução humana.
- Laparoscopia diagnóstica: Considerada como padrão-ouro no diagnóstico e na avaliação do fator tubário de infertilidade, fornece informações com valor prognóstico em relação à ocorrência de gestação espontânea. As principais vantagens são permitir o diagnóstico etiológico (endometriose, sequela pós-operatória ou pós-infecciosa) e



o tratamento no mesmo ato. As desvantagens são os custos mais elevados do que os outros testes, a necessidade de anestesia geral e as potenciais complicações de uma intervenção cirúrgica. Uma vez considerada indispensável na avaliação da infertilidade, as desvantagens do procedimento aliadas à crescente taxa de sucesso dos tratamentos de reprodução assistida, principalmente a fertilização *in vitro*, têm tornado a laparoscopia diagnóstica um procedimento com indicações cada vez mais específicas na pro-pedêutica do casal infértil, como discutido a seguir.

### Tratamento

Existem dois tipos de tratamentos possíveis para casais com fator peritoneal de infertilidade: a fertilização *in vitro* ou a correção cirúrgica seguida de tentativas naturais de concepção.

A fertilização *in vitro*, ou tratamento reprodutivo de alta complexidade, envolve estimulação da ovulação com gonadotrofinas exógenas com o objetivo de obter um maior número de oócitos maduros (fertilizáveis) por ciclo menstrual. Tais oócitos são coletados quando ainda estão nos ovários através de punção vaginal guiada por ultrassonografia, sob sedação ou anestesia local, e fertilizados *in vitro* por espermatozoides do marido. Os embriões resultantes são transferidos ao útero após 2 a 5 dias. Dessa maneira, através da coleta dos oócitos e da micromanipulação dos gametas e embriões é possível realizar *in vitro* o que deveria ocorrer no interior das tubas uterinas, ou seja, ultrapassa-se a dificuldade presente em pacientes com fator peritoneal e tubário independentemente da etiologia. Uma das principais vantagens da fertilização *in vitro* é permitir o tratamento de diversos fatores de infertilidade simultaneamente, com elevadas taxas de sucesso. No entanto, não corrige o fator peritoneal, permanecendo o casal infértil, isto é, se houver desejo de nova gestação, provavelmente, ele terá que recorrer novamente a esse tratamento.

A laparoscopia, além de permitir a confirmação definitiva e o diagnóstico etiológico do fator tubário, proporciona o tratamento no mesmo ato. Foram propostos diversos sistemas de classificação cirúrgica de aderências levando em consideração o local acometido, a quantidade de aderências e suas características (delgadas ou firmes) em uma tentativa de predizer as chances de gestação natural pós-operatória. Estudos realizados por Marana et al. demonstraram que o estado da mucosa tubária avaliada por salpingoscopia é mais importante do que a classificação das aderências para prever as chances de gestação espontânea após a intervenção cirúrgica. Por causa da crescente taxa de sucesso da fertilização *in vitro* e das desvantagens potenciais da laparoscopia (anestesia geral, complicações), o tratamento cirúrgico do fator peritoneal de infertilidade tem sido reservado para mulheres jovens e quando não há nenhum outro fator associado de infertilidade. Havendo falha do tratamento cirúrgico, detectada no intraoperatório, ou se após período de tentativas naturais, não ocorrer a gravidez, recorre-se à fertilização *in vitro*.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. al Badawi IA, Fluker MR, Bebbington MW. Diagnostic laparoscopy in infertile women with normal hysterosalpingograms. *J Reprod Med* 1999; 44:953-7.
2. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2005; 83:1595-606.
3. Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Hum Reprod Update* 2007; 13(5):477-85.
4. Caspi E, Halperin Y, Bukowvski I. The importance of periadnexal adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility. *Fertil Steril* 1979; 31:296-300.
5. Diamond MP. Incidence of postsurgical adhesions. In: diZerega G (ed.). *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000. p.217-23.
6. Hulka JF. Adnexal adhesions: a prognostic staging and classification system base don a five-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:141-8.
7. Khalaf Y. ABC of subfertility. Tubal subfertility. *BMJ* 2003; 327:610-3.
8. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Derveniz C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18(4):260-73.
9. Marana R, Catalano GF, Muzii L, Caruana P, Margutti F, Mancuso S. The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum Reprod* 1999; 14:2991-5.
10. Marana R, Rizzi M, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Mancuso S. Correlation between the American Fertility Society classifications of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995; 64:924-9.
11. Mol BWJ, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997; 67:1031-7.
12. Serafini P, Batzofin J. Diagnosis of female infertility: a comprehensive approach. *J Reprod Med* 1989; 34 (1):29-40.
13. Society TAF. The American Fertility Society Classifications of anexal ahesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49:944-55.
14. Speroff L, Fritz MA. Female infertility. In: Speroff L (ed.). *Clinical gynecologic endocrinology and Infertility*. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.1013-67.
15. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64:486-91.
16. The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15(3):723-32.
17. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2007; 88:21-6.



18. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril 2006; 86(Suppl 5):S264-7.
19. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of tubal reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technologies. Fertil Steril 2006; 86(Suppl 4):S31-S34.

## Questões

**1. As principais moléstias envolvidas no fator peritoneal de infertilidade são:**

- a. Aderências pélvicas.
- b. Tumores de ovário.
- c. Endometriose.
- d. Alternativas *a* e *c* estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está corretas

**2. Os principais fatores etiológicos das aderências pélvicas em mulheres com infertilidade são:**

- a. Cirurgias e tuberculose pélvicas.
- b. Tuberculose e sequela de doença inflamatória pélvica.
- c. Endometriose e sequela de doença inflamatória pélvica.
- d. Endometriose e apendicite aguda.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. O método diagnóstico menos invasivo e com melhor acurácia na investigação do fator peritoneal de infertilidade é:**

- a. História clínica e exame físico.
- b. Histerossalpingografia.
- c. Sorologia para clamídia.
- d. Laparoscopia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Claudia Gomes Padilla  
Luciana Pardini Chamié  
Paulo César Serafini

### IDENTIFICAÇÃO

D.M.B.V., 34 anos de idade, branca, casada, engenheira, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dificuldade para engravidar há 4 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente sem uso de método contraceptivo há 4 anos. Quando casou com D.M.V., de 37 anos de idade, há 5 anos, utilizava preservativo como método contraceptivo. Em 2009, durante investigação básica de infertilidade, foi diagnosticada alteração do espermograma com oligoastenoteratospermia. Nessa ocasião, foi indicada inseminação intrauterina para tratamento de fator masculino de infertilidade. A paciente realizou o procedimento por 2 meses, sem sucesso.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Refere obstipação com hábito intestinal a cada 3 ou 4 dias, com piora durante o período menstrual.

**Antecedentes pessoais** Hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina, 125 mcg/dia. Cirurgia para colocação de prótese mamária em 2003. Nega antecedentes alérgicos.



**Antecedentes familiares** Mãe teve câncer de tireoide, que foi tratado com sucesso. Pai hipertenso. Avós maternos diabéticos. Possui um irmão, que tem dois filhos, e uma irmã mais nova, que ainda não tentou engravidar. Nega antecedentes de infertilidade em outros membros da família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade. Ciclos menstruais regulares com 28 a 32 dias de intervalo e 5 a 7 dias de fluxo. Refere muco cervical no meio do ciclo menstrual. Apresenta dismenorreia intensa desde a adolescência, com uso de anti-inflamatórios não hormonais em todo o ciclo menstrual. Pelo menos duas vezes ao ano, necessita de medicação endovenosa para dismenorreia por causa da grande intensidade e refratariedade à medicação via oral.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 17 anos de idade. Teve 6 parceiros sexuais. Parceiro sexual único há 7 anos. Não refere alterações de libido ou orgasmo. Refere dispareunia de profundidade.

**Antecedentes obstétricos** Antecedente de gestação bioquímica após fertilização *in vitro*.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- Altura: 1,72 m.
- Peso: 65 kg.
- IMC: 22 kg/m<sup>2</sup>.
- Sem alterações nos exames respiratório e cardiovascular.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, de volume normal. Sem abaulamentos, retrações ou massas palpáveis. Presença de cicatriz periareolar simétrica em ambas as mamas. Palpação de prótese de silicone sem alterações. Expressão negativa. Axilas livres.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação e sem massas palpáveis. Ruídos hidroaéreos presentes e normais. Ausência de visceromegalias.
- Sem alterações vulvares.
- Toque: Útero de tamanho normal, retrofletido e colo uterino fibroelástico, anterior, com mobilidade reduzida. Presença de nodulação dolorosa na região do ligamento uterossacro direito. Anexos não palpáveis.
- Especular: Conteúdo vaginal fisiológico. Colo uterino epitelizado e com orifício externo puntiforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os exames laboratoriais realizados no 3º dia do ciclo menstrual encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados no 3º dia do ciclo menstrual

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (UI/L)	7,5	Até 12
LH (UI/L)	4,0	Até 12
Estradiol (pg/mL)	59	13 a 166
Hormônio antimülleriano (ng/mL)	1,2	0,1 a 3,9
Hepatites B e C	Negativa	Negativa
HIV e sífilis	Negativa	Negativa
Rubéola e toxoplasmose	Imune	Negativa ou imune
CA-125 (U/mL)	13,5	Inferior a 35

Os exames mostram reserva ovariana normal. As sorologias são exames obrigatórios na investigação de qualquer casal infértil. A normalidade do CA-125 não descarta o diagnóstico de endometriose por se tratar de exame inespecífico sujeito a alterações decorrentes de diversas patologias. Os valores do espermograma do D.M.V. estão reunidos na Tabela 2.

Tabela 2 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Volume ejaculado (mL)	3,5	2 a 5
pH	8,1	7,0 a 8,3
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	30,5	> 20
Motilidade*		
Grau A (%)	34	> 25
Grau B (%)	8	
Grau C (%)	4	
Grau D (%)	54	
Morfologia estrita de Kruger (%)	2	> 14
Leucócitos (milhão/mL)	0,5	< 1

\* Classificação da motilidade: grau A (rápida progressiva); grau B (progressiva lenta); grau C (não progressiva); grau D (imóvel).



O exame mostrou alteração seminal de motilidade e morfologia (astenoteratospermia), confirmando fator masculino contribuindo para a infertilidade do casal.

## De imagem

### *Histerossalpingografia*

Realizada no 8º dia do ciclo menstrual.

- As imagens mostram canal cervical normal, cavidade uterina com distensibilidade e volume adequados e sem abaulamentos ou falhas de enchimento.
- As tubas uterinas são pérvias; porém, nota-se aspecto enovelado da tuba esquerda com retenção distal de contraste. Ambas as tubas apresentam-se elevadas e fixas com retenção de contraste peritubário, sugerindo a presença de aderências pélvicas.

### *Ultrassonografia pélvica transvaginal com preparo intestinal para investigação de endometriose*

Realizada no 25º dia do ciclo menstrual.

- Útero retrofletido, medindo  $8,8 \times 4,8 \times 3,6$  cm nos eixos longitudinal, anteroposterior e transversal, com volume de  $76 \text{ cm}^3$  (normal até  $90 \text{ cm}^3$ ). Apresenta contornos regulares e ecotextura miometrial homogênea. Eco endometrial homogêneo medindo 12 mm de espessura. Espessamentos focais na serosa uterina anterior, no plano da inserção dos ligamentos redondos, sem nódulos definidos.
- Ovário direito de textura normal medindo  $4,0 \times 2,7 \times 1,8$  cm ( $9,7 \text{ cm}^3$ ). Apresenta vários folículos de até 0,5 cm. Múltiplos focos ecogênicos na cápsula ovariana. Ovário esquerdo medindo  $4,1 \times 2,4 \times 1,9$  cm ( $9,3 \text{ cm}^3$ ) apresenta em seu interior imagem compatível com corpo lúteo.
- Tuba esquerda com espessamento difuso, sem conteúdo líquido evidente. Destacam-se inúmeros focos hiperecogênicos esparsos em sua superfície.
- Espessamento hipoecoide na região retrocervical, à direita na topografia de inserção do ligamento uterossacro, medindo  $1,8 \times 0,4$  cm, e à esquerda na região paracervical, medindo  $1,0 \times 0,5$  cm. Região do septo retovaginal sem alterações ecográficas. Retosigmoides sem alterações ecográficas.
- Os ovários têm volume normal e sinais ovulatórios, indicando boa reserva ovariana. O exame mostra útero de volume normal para a idade e sem alterações miometriais.

As alterações aventadas, como adenomiose ou mesmo miomas, que poderiam alterar a fertilidade, não foram observadas; portanto, afastou-se o fator uterino de infertilidade. No entanto, achados ultrassonográficos sugestivos de endometriose profunda foram identificados na região dos ligamentos redondos, paracervical esquerda e na inserção do ligamento uterossacro direito. A tuba esquerda também demonstrou sinais de endometriose na ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal. A histerossalpingografia demonstra alterações tubárias indicativas de aderências, provavelmente de-

correntes de processo inflamatório crônico causado pela endometriose. Os achados da ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal corroboram essa possibilidade diagnóstica (Figuras 1, 2, 3 e 4).

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sindrômico

- Infertilidade primária há 4 anos.

### Diagnóstico etiológico

- Fator masculino.
- Endometriose levando a fator tubário.
- Adenomiose levando a fator uterino.

### Hipótese diagnóstica após os resultados dos exames complementares

- Fator peritoneal de infertilidade: Aderências pélvicas e endometriose.
- Fator masculino de infertilidade.

## TRATAMENTO

Foram propostas ao casal duas abordagens terapêuticas como opção: a fertilização *in vitro* (FIV) e a laparoscopia para salpingoplastia e ressecção dos focos de endometriose, tendo em vista os diagnósticos de infertilidade de causa tubária (endometriose), fator masculino e duas falhas prévias de inseminação. Como havia a necessidade de proceder com a FIV mesmo após a laparoscopia, em razão do fator masculino, o casal optou por



**Figura 1** Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal em corte transversal oblíquo no plano do colo uterino demonstrando espessamento hipoechoico difuso (setas) ao longo do terço proximal do ligamento uterossacro direito.



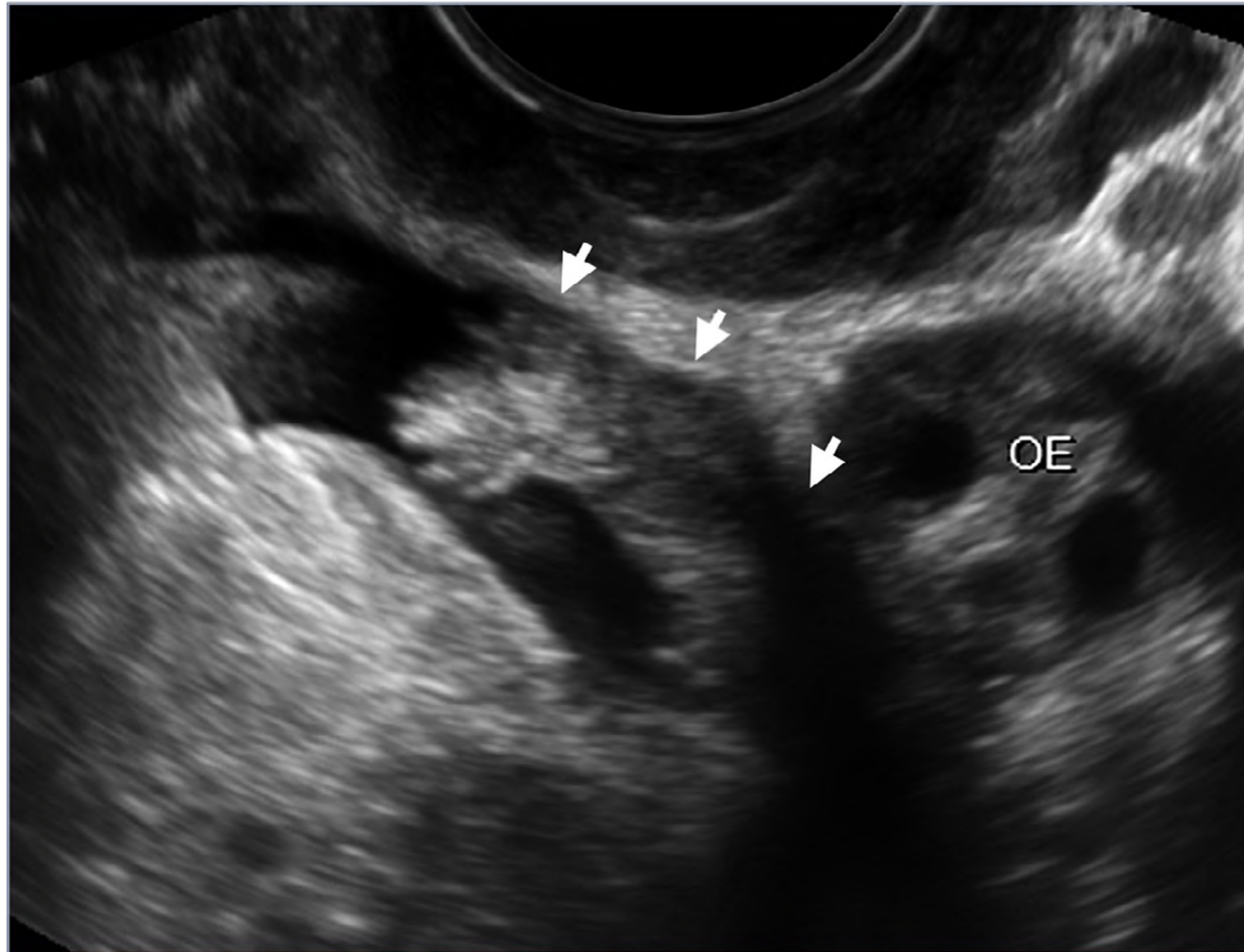


**Figura 2** Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal em corte transversal oblíquo do espaço vesicouterino demonstrando espessamento hipoeicoide (setas) do ligamento redondo direito junto à inserção uterina.



**Figura 3** Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal em corte transversal oblíquo do espaço vesicouterino demonstrando espessamento hipoeicoide (setas) do ligamento redondo esquerdo junto à inserção uterina.



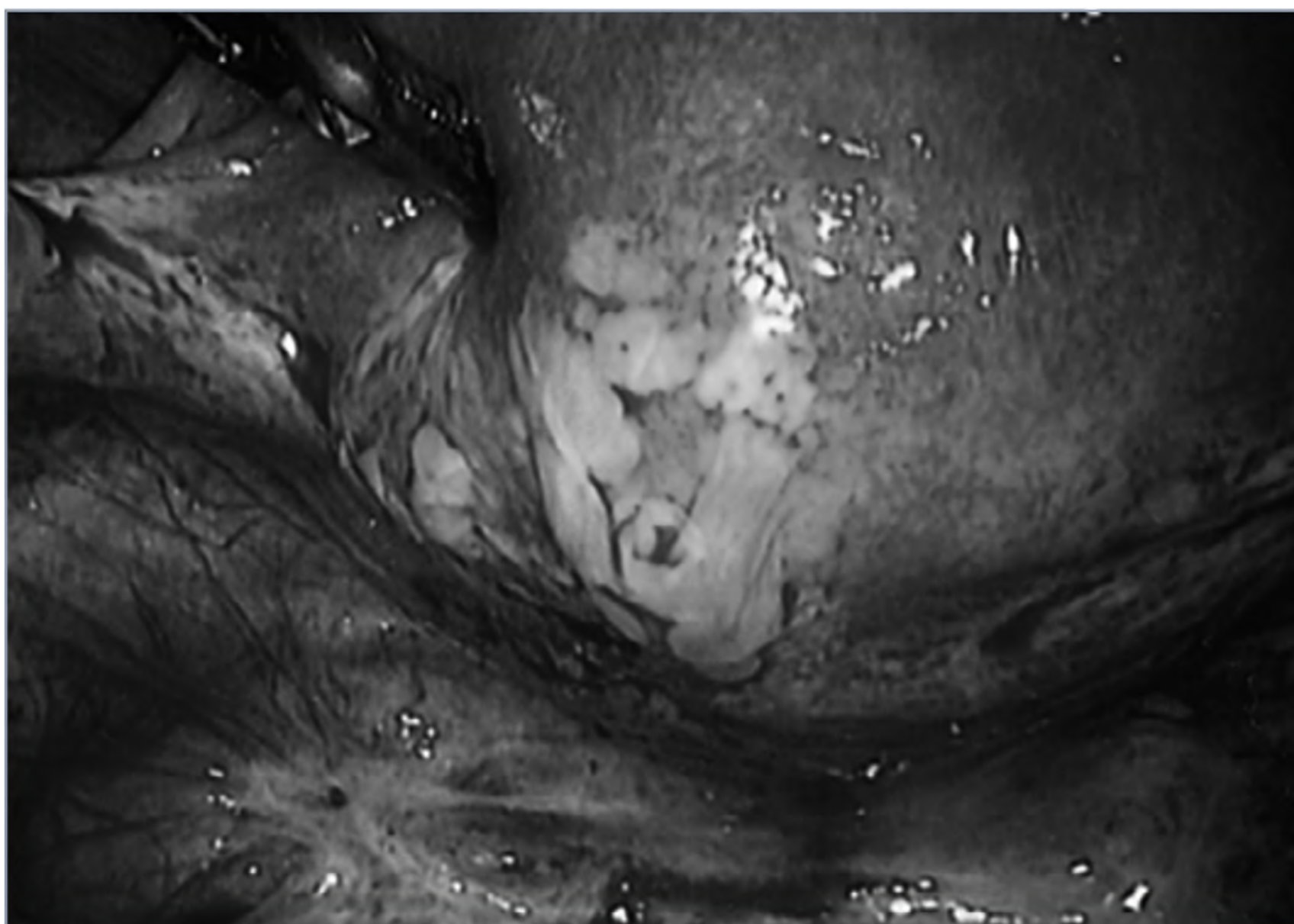


**Figura 4** Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal demonstrando a fossa ovárica esquerda. A tuba esquerda é visualizada em meio à pequena quantidade de líquido livre (setas), notando-se diminutos focos hiperecogênicos na superfície da porção ampolar.

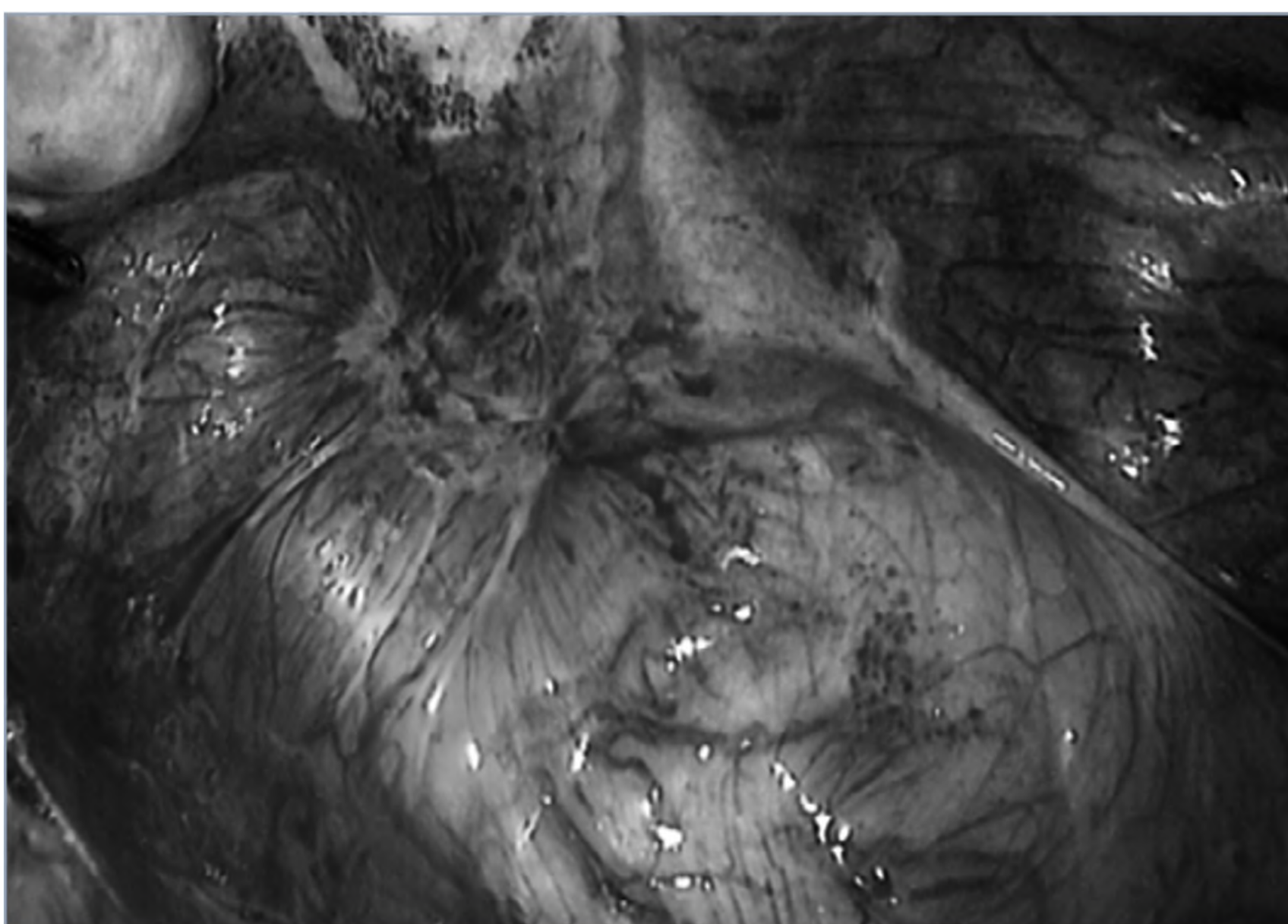
inicialmente realizar a FIV e, caso não obtivessem a gravidez, realizariam a laparoscopia. O casal foi, então, submetido a um ciclo de FIV com boa resposta ao estímulo ovulatório. Foram coletados oito óvulos, os quais, depois de fertilizados, resultaram em seis embriões. Foram transferidos dois embriões em estágio de blastocisto, após cultura em laboratório por 5 dias. Não houve desenvolvimento dos embriões excedentes. O resultado do beta-hCG quantitativo foi negativo.

Frente a esse resultado, foi proposta a laparoscopia para salpingoplastia e ressecção dos focos de endometriose antes de novo procedimento de reprodução assistida. O possível efeito deletério do ambiente pélvico inflamatório, causado pelos focos de endometriose sobre a qualidade ovular e endometrial, pode trazer consequências negativas para o desenvolvimento e a implantação embrionários. A paciente realizou o procedimento cirúrgico em que foram excisadas lesões endometrióticas e aderências na goteira parietotócica esquerda, ligamentos redondos e uterossacros bilateralmente (Figuras 5 e 6). Foi realizada ooforoplastia direita com fulguração de lesões superficiais de endometriose. O útero não apresentava sinais de adenomiose. As tubas possuíam tamanho normal, mostravam-se tortuosas e livres de aderências. A cromotubagem foi positiva com retenção na ampola tubária bilateralmente. A histeroscopia intraoperatória não demonstrou alterações. O exame anatomopatológico das lesões ressecadas confirmou o diagnóstico de endometriose.





**Figura 5** Imagem laparoscópica do compartimento pélvico posterior demonstrando lesão endometriótica atípica na serosa uterina corporal posterior e lesões endometrióticas infiltrativas na inserção dos ligamentos uterossacros, mais evidentes à esquerda. Ⓔ



**Figura 6** Imagem laparoscópica do compartimento pélvico posterior em grande aumento demonstrando lesão endometriótica infiltrativa na inserção do ligamento uterossacro esquerdo. Ⓔ



Após 3 meses da cirurgia, o casal foi submetido à nova FIV, sendo, então, obtidos sete óvulos. Após a fertilização dos óvulos, seis embriões foram formados, resultando em três blastocistos após cultura *in vitro* por 5 dias. Foram transferidos dois blastocistos, e o embrião excedente foi criopreservado por técnica de vitrificação. O casal obteve gestação única, sem intercorrências obstétricas, com parto normal a termo.

## COMENTÁRIOS

### Infertilidade e endometriose: conceito e prevalência

A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial ectópico, isto é, fora da cavidade uterina. É mais comumente encontrada nos ovários, bexiga, tubas, intestinos, ligamentos uterossacros e vagina. Essa condição está presente nas mulheres principalmente durante a menacme e pode acometer todos os grupos étnicos e sociais. Cerca de 10% das consultas ginecológicas são motivadas por sintomas decorrentes da endometriose, bem como 20% das laparoscopias em ginecologia são indicadas para tratamento dessa doença. Aproximadamente 60% das mulheres inférteis apresentam endometriose, demonstrando, portanto, a relevância dessa enfermidade não somente no aspecto físico, mas também emocional e social.

### Etiologia e fisiopatologia

Apesar de a endometriose ter sido descrita há mais de 100 anos, a sua patogênese ainda não está completamente elucidada. Entre as possíveis explicações para o surgimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina está o transplante de células endometriais para os sítios ectópicos, por meio da menstruação retrógrada conforme a teoria clássica descrita por Sampson. Essa é a teoria mais aceita e inclui a presença de células endometriais viáveis no sangue menstrual retrógrado, as quais aderem ao peritônio com subsequente implantação e proliferação. Estudos recentes demonstram a importância de moléculas de adesão celular como as caderinas e integrinas que estariam envolvidas no processo de adesão dos implantes endometriais bem como na interação dessas células com a matriz extracelular. A metaplasia celômica e a indução de sítios ectópicos mesenquimais indiferenciados para formação de tecido endometrial em mulheres geneticamente suscetíveis é outra possível explicação para o surgimento da endometriose. Evidências favoráveis a essa teoria incluem a tendência familiar observada nessa doença e a presença de marcadores celulares característicos de diversos tipos de tecidos nos sítios ectópicos.

As células endometriais ectópicas causam um processo inflamatório crônico local, podendo levar à formação de nodulações, cistos e aderências. Portanto, a presença da endometriose pode afetar a fertilidade de diversas maneiras, desde a obstrução mecânica das tubas até a alterações da ovulação, da qualidade do óvulo e receptividade endometrial. A resposta imune hiperativada pelos implantes endometriais ectópicos e o acúmulo de substâncias inflamatórias peritoneais, como as citocinas e interleucinas secretadas por esses implantes, afetam negativamente a viabilidade ovular, espermática e embrio-



nária. Também há relatos de que esse ambiente pélvico inflamatório causado pela endometriose pode, inclusive, afetar organelas intracelulares oocitárias, como o fuso meiótico, resultando em anormalidades de maturação ovular.

### Diagnóstico

O diagnóstico da endometriose é realizado pela suspeita clínica da doença durante a anamnese e pelo exame físico, além de exames complementares. Os principais sintomas da doença incluem dismenorreia, dispareunia, sintomas intestinais ou urinários durante a menstruação e a infertilidade. Ao exame de toque vaginal bimanual, podem-se sentir nodulações dolorosas retrocervicais, útero fixo e doloroso ou aumentado de volume difusamente, além de ovários aumentados e fixos pela presença de endometriomas.

O exame laboratorial mais utilizado é a dosagem sérica do CA-125, que pode ou não estar aumentada. Esse é um marcador inespecífico que se encontra aumentado em diversas outras condições. No contexto da endometriose, apresenta maior valor prognóstico do que diagnóstico, na medida em que tem demonstrado maior aplicabilidade no acompanhamento das pacientes após o tratamento.

Os exames de imagem são importantes ferramentas para o diagnóstico da endometriose. Nas pacientes inférteis, podem-se observar alterações tubárias decorrentes de endometriose na histerossalpingografia, como obstruções ou imagens sugestivas de aderências peritubárias traduzidas pela retenção de contraste periampular ou enovelamentos. A ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal apresenta elevada acurácia diagnóstica para a visualização de lesões de endometriose profunda na região retrocervical, na bexiga e, principalmente, de lesões intestinais, sendo indicada como exame de primeira linha na investigação de pacientes com suspeita de endometriose.

Estudos recentes demonstram a elevada correlação das anormalidades sugestivas de endometriose descritas por meio desse método com os achados intraoperatórios da laparoscopia. A ressonância magnética também apresenta ótima acurácia para o diagnóstico de endometriose profunda e ovariana. Está indicada principalmente nos casos em que há um processo aderencial muito intenso com distorção da anatomia pélvica e nos casos de suspeita de lesão ureteral. Também pode ser muito útil nos casos em que afecções concomitantes, como miomas volumosos ou múltiplos, podem limitar o exame ultrassonográfico.

Em um estudo recente, a ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal demonstrou a melhor sensibilidade e especificidade, o melhor valor preditivo positivo e negativo, além de melhor acurácia para o diagnóstico de lesões retrocervicais e no retossigmoide quando comparada com o exame de toque vaginal e a ressonância magnética. Especificamente para as lesões no retossigmoide, a ultrassonografia transretal também é uma opção que propicia bons resultados. A laparoscopia continua sendo considerada o padrão-ouro para confirmação diagnóstica, pois possibilita a realização de biópsias

para análise histológica dos focos ectópicos de endometriose, além de ser instrumento terapêutico.

### Tratamento

O tratamento definitivo da endometriose consiste na excisão cirúrgica das lesões. A terapia medicamentosa hormonal ou analgésica tem o intuito de tratar os sintomas decorrentes da doença, não sendo, portanto, curativa. Para pacientes inférteis, a terapia hormonal não é uma boa alternativa, pois se baseia em provocar amenorreia e anovulação, não podendo, portanto, ser aplicada em pacientes com desejo reprodutivo. Já a cirurgia é uma excelente opção para o tratamento dos sintomas relacionados à endometriose, tanto para aquelas que apresentam tubas normais como para as que têm o restabelecimento funcional das tubas durante o procedimento cirúrgico. Além disso, a reprodução assistida, principalmente por meio da FIV, é uma alternativa terapêutica para essas pacientes.

Um estudo multicêntrico mostrou que a excisão laparoscópica de lesões mínimas ou moderadas de endometriose melhora a fertilidade. Apesar de essa evidência ser contestada por outro estudo prospectivo, uma metanálise incluindo os dois estudos concluiu que a laparoscopia para retirada de lesões mínimas e moderadas de endometriose traz benefícios para a fertilidade. Alguns autores atestam que a FIV deve ser a primeira opção de tratamento para mulheres inférteis com endometriose, independentemente da severidade da doença. Esse conceito é alvo de amplas discussões na literatura, e a aplicação da FIV para todas as mulheres com infertilidade e endometriose não é amplamente aceita. Dados de uma metanálise com 22 estudos documentam que as taxas de gestação após FIV diminuem proporcionalmente ao estágio da doença. Isso ocorre, pois, quanto mais avançada é a doença, menor é o número de óvulos coletados e menores são as taxas de fertilização oocitária e de implantação embrionária. Corroborando esses achados, um estudo com 179 mulheres inférteis e que apresentavam endometriose profunda avançada demonstrou que a remoção radical das lesões de endometriose por laparoscopia antes do tratamento de FIV aumentou as taxas de gestação de 24 para 41%. Outra estratégia terapêutica descrita é a indicação de cirurgia após falha da reprodução assistida.

Desse modo, a melhor forma de tratamento para pacientes inférteis com endometriose é a individualização terapêutica, levando-se em conta o estágio da doença, a idade e a reserva ovariana, presença e a severidade dos sintomas clínicos, as falhas prévias de tratamentos de reprodução assistida, e o desejo da paciente após orientação médica adequada.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr., Podgaec S, Chamié LP, Blasbalq L. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for diagnosis of deep endometriosis. *Human Reprod* 2007; 22(12):3092-7.
2. Barcelos ID, Vieira RC, Ferreira EM, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study. *Fertil Steril* 2009; 92(5):1749-52.
3. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Min Invas Gynecol* 2009; 16:174-80.
4. Chamié LP, Blasbalq L, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrão MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106(3):198-201.
5. Chamié LP, Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlations. *Radiographics* 2010; 30(5):1235-49.
6. Chapron C, Lfay-Pillet MC, Monceau E, Borguese B, Ngô C, Souza C et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 95(3):877-81.
7. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F. Endometriosis and infertility surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138:54-9.
8. Dmowski WP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18(2):245-63.
9. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78(5):961-72.
10. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrão MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25(3):665-71.
11. Gruppo Italiano. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14:1332-4.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2698-704.
13. Kinkel K, Frei KA, Balleyquier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006; 16(2):285-98.

14. Littman E, Giudice L, Lathi R. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005; 84:1574-8.
15. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-22.
16. Pal L, Shifren JL, Isaacson JB. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15:27-31.
17. Patrelli TS, Berreta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A et al. CA 125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships of anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. *Fertil Steril* 2011; 95(1):393-6.
18. Pereira RM, Zanatta A, de Mello Bianchi PH, Chamié LP, Gonçalves MO, Serafini PC. Transvaginal ultrasound after bowel preparation to assist surgical planning for bowel endometriosis resection. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(2):161.
19. Robboy SJ, Bean SM. Pathogenesis of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2010; 21(1):4-5.
20. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* 2008; 23:1526-30.
21. Thurmond AS. Imaging of female infertility. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(4):757-67.
22. Van der Linden PJ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Human Reprod* 1996; 11(3):53-65.



## Questões

**1. Quanto ao conceito e à epidemiologia da endometriose, assinale a alternativa incorreta:**

- a. A endometriose se caracteriza pela presença de tecido endometrial localizado fora da cavidade uterina.
- b. A endometriose localiza-se mais comumente na cavidade pélvica, podendo acometer os órgãos envolvidos na reprodução, como os ovários, o útero e as tubas.
- c. A endometriose é raramente encontrada em mulheres inférteis.
- d. A endometriose é uma doença ginecológica comum durante a menacme.
- e. A endometriose pode ser uma das causas de dor pélvica.

**2. Considerando a fisiopatologia da endometriose, pode-se afirmar que:**

- a. Existem duas principais teorias a respeito da etiologia da endometriose: a da menstruação retrógrada e da metaplasia celômica.
- b. O ambiente inflamatório causado pelos focos endometriais ectópicos altera a qualidade dos óvulos e a receptividade endometrial.
- c. A obstrução tubária pode ser uma sequela da endometriose.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. O melhor exame para o diagnóstico da endometriose em mulheres inférteis é:**

- a. Exame pélvico ginecológico.
- b. Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal.
- c. Ressonância magnética da pelve.
- d. Histerossalpingografia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Marcello Antonio Signorelli Cocuzza

Rodrigo Lessi Pagani

### IDENTIFICAÇÃO

R.A.C., 28 anos de idade, branco, casado, comerciante, natural e residente em São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Tenta engravidar a esposa há 1 ano e 3 meses, sem sucesso.

**História pregressa da moléstia atual** Casado há 3 anos com atividade sexual frequente (3 vezes por semana), sem uso de qualquer método anticoncepcional há 1 ano e 3 meses, sem obtenção de gravidez. Encaminhado ao Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas para investigação. Esposa com 23 anos de idade e com ciclos menstruais regulares. Passou por avaliação ginecológica, sem evidência de alterações após avaliação hormonal, ultrassonografia e histerossalpingografia, realizadas no mesmo hospital.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega cirurgias anteriores; criptorquidia na infância; caxumba; infecções do trato urinário e doenças sexualmente transmissíveis.

**Antecedentes familiares** NDN.



## EXAME FÍSICO

### Geral

- Altura: 1,74 m.
- Peso: 72 kg.


### Urológico

- Varicocele grau III esquerda e I direita (Figura 1).
- Diferenciação dos caracteres sexuais secundários normais.
- Pilificação normal para idade.
- Testículos com consistência normal apresentando as seguintes medidas: 12 mL (testículo esquerdo) e 15 mL (testículo direito).
- Ductos deferentes e epidídimos palpáveis sem alterações.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares bioquímicos e o espermograma estão resumidos nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.



**Figura 1** Visualização estática da bolsa testicular com evidência de grande dilatação das veias do plexo pampiniforme no lado esquerdo, compatível com varicocele grau III. 

Laboratoriais

Tabela 1 Exames bioquímicos da paciente

Exame	Resultado	Valores de referência
Testosterona (ng/dL)	230	240 a 816
Prolactina (ng/mL)	3,8	Até 20
FSH (mUI/mL)	12,1	Até 10
LH (mUI/mL)	9,0	Até 14

Análise seminal

Tabela 2 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
pH	8,5	7,0 a 8,3
Liquefação (min)	< 30	< 30
Volume ejaculado (mL)	3,0	2,0 a 5,0
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	4,6	> 20
Volume total de espermatozoides (milhões)	13,8	
Células germinativas (milhões/mL)	< 1,0	< 1
Leucócitos (milhões/mL)	< 1,0	< 1
Motilidade (1 hora após a coleta)*		
Motilidade total (%)	31	> 50
Grau A (%)	26	> 25
Grau B (%)	3	
Grau C (%)	2	
Grau D (%)	69	
Morfologia OMS		
Formas ovais (%)	30	> 30
Macrocefálicos (%)	0	
Microcefálicos (%)	0	
Fusiformes (%)	0	
Piriformes (%)	0	
Duplos (%)	0	
Amorfos (%)	32	
Peça intermediária (%)	8	
Cauda (%)	30	
Morfologia estrita de Kruger (%)	3	> 14

\* Classificação da motilidade: grau A (rápida progressiva); grau B (progressiva lenta); grau C (não progressiva); grau D (imóvel).



**Cariótipo do sangue periférico** 46,XY (normal).

**Pesquisa de microdeleção do cromossomo Y** Ausência de microdeleção do Y (normal).

A pesquisa de microdeleção do cromossomo Y e do cariótipo deve ser realizada nos pacientes com concentração espermática inferior a 5 milhões de espermatozoides/mL. Portanto, antes de prosseguir com a correção da varicocele em pacientes oligospermicos e azoospermicos, faz-se obrigatória a pesquisa de microdeleções do Y. O valor da varicocelectomia em pacientes com alterações genéticas comprovadas, apesar de pouco estudado, apresenta resultados pouco favoráveis e, sendo assim, a varicocelectomia não é recomendada.

## De imagem

### *Ultrassonografia escrotal com Doppler colorido*

- A pele e o tecido subcutâneo têm espessura e ecogenicidade normais.
- O testículo direito mede  $3,7 \times 2,5 \times 1,7$  cm, com volume de  $8,2 \text{ cm}^3$ . Apresenta contornos regulares e textura ecográfica homogênea. O epidídimo direito tem dimensões normais e textura característica.
- O testículo esquerdo mede  $3,9 \times 2,2 \times 1,7$  cm, com volume de  $7,6 \text{ cm}^3$ . Apresenta contornos regulares e textura ecográfica homogênea. O epidídimo esquerdo tem dimensões normais e textura característica.
- Não há sinais de aumento da quantidade de líquido nas bolsas testiculares.
- Dilatação importante do plexo pampiniforme à esquerda, com veias apresentando calibre de até 0,43 cm em posição ortostática. Ao Doppler colorido, observa-se refluxo venoso durante as manobras de Valsalva > 1 segundo em ambos os lados (Figura 2).
- Conclusão: Testículos com dimensões moderadamente reduzidas. Varicocele bilateral, maior à esquerda.

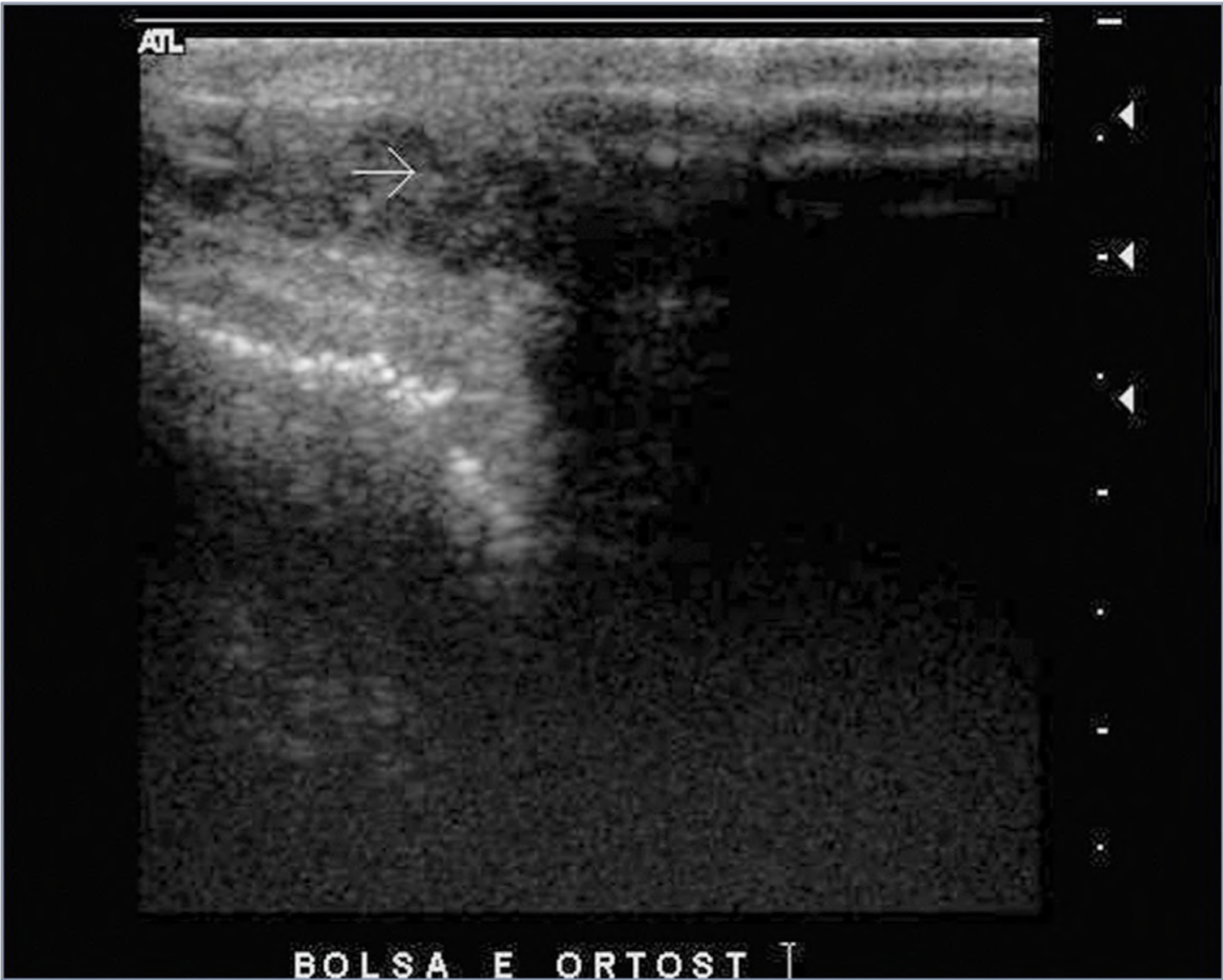
## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### **Diagnóstico sindrômico**

- Hipogonadismo + infertilidade.

### **Diagnóstico etiológico**

- Varicocele clínica + disfunção gonadal.
- Alteração cromossômica.
- Presença de microdeleção do cromossomo Y.



**Figura 2** Ultrassonografia Doppler mostrando dilatação do plexo pampiniforme com grande refluxo à manobra de Valsalva com o paciente em posição ortostática.

**TRATAMENTO**

Foi realizada a correção microcirúrgica de varicocele bilateral, com tempo cirúrgico de 90 minutos. O paciente recebeu alta hospitalar no mesmo dia do procedimento, sem intercorrências.

A duração do ciclo da espermatogênese completa é de aproximadamente 75 dias, sendo assim, costuma-se aguardar dois ciclos (aproximadamente 6 meses) para avaliação da melhora nos parâmetros seminais (Tabela 3).

**Tabela 3** Análise seminal após 6 meses da cirurgia

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
pH	8,5	7,0 a 8,3
Liquefação (min)	< 30	< 30
Volume ejaculado (mL)	2,5	2,0 a 5,0
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	18,6	> 20
Espermatozoides vol. total (milhões)	46,5	
Células germinativas (milhões/mL)	< 1,0	< 1
Leucócitos (milhões/mL)	< 1,0	< 1
Motilidade (1 hora após a coleta)*		
Motilidade total (%)	54	> 50
Grau A (%)	36	> 25

(continua)



**Tabela 3** Análise seminal após 6 meses da cirurgia (continuação)

Grau B (%)	10	
Grau C (%)	8	
Grau D (%)	46	
Morfologia OMS		
Formas ovais (%)	40	> 30
Macrocefálicos (%)	0	
Microcefálicos (%)	0	
Fusiformes (%)	0	
Piriformes (%)	0	
Duplos (%)	0	
Amorfos (%)	18	
Peça intermediária (%)	4	
Cauda (%)	21	
Morfologia estrita de Kruger (%)	6	> 14

\* Classificação da motilidade: grau A (rápida progressiva); grau B (progressiva lenta); grau C (não progressiva); grau D (imóvel).

**EVOLUÇÃO**

Após 8 meses da correção da varicocele, ocorreu gravidez espontânea. A gestação foi normal, com feto único nascido a termo.

O pico de gravidez, após a correção cirúrgica da varicocele, ocorre entre o 7º e o 10º mês depois da cirurgia.

**COMENTÁRIOS**

**Conceito e incidência**

A incidência de varicocele na população masculina é de, aproximadamente, 25% nos homens que apresentam qualquer alteração seminal e 11% nos homens com análise seminal normal. Na população de homens com infertilidade primária, é de 35 a 40%, enquanto nos homens com infertilidade secundária, esse número sobe para 70 a 80%, evidenciando o caráter progressivo da lesão. Em adolescentes, esse valor é semelhante ao dos adultos, sendo o pico de seu aparecimento entre os 14 e 15 anos de idade. A varicocele ocorre no lado esquerdo em 80 a 95% dos casos, bilateralmente entre 25 e 45%, e raramente apenas no lado direito. No entanto, utilizando-se métodos radiológicos de maior sensibilidade, como a ultrassonografia Doppler, alguns estudos consideram a varicocele uma doença bilateral, sugerindo que o exame físico é pouco sensível e sujeito a variações de acordo com os examinadores. Utilizando-se o Doppler, a presença de refluxo contralateral (lado esquerdo) pode ser identificada em até 80% dos casos.

### Fisiopatogenia

A fisiopatologia da varicocele permanece incerta e, provavelmente, é multifatorial. Fatores relatados incluem o aumento da temperatura testicular, a atrofia testicular e a interferência na função das células de Leydig. Achados recentes demonstraram que a geração de oxigênio reativo é muito mais alta em pacientes inférteis com varicocele do que em pacientes férteis com varicocele, ambos os grupos apresentando valores superiores aos de controles normais. Os níveis intracelulares de creatina quinase, que mede o grau de células espermáticas imaturas no ejaculado, também são elevados em pacientes inférteis com varicocele em comparação a doadores normais. As alterações na função espermática incluem uma série de anormalidades, das quais a mais frequentemente encontrada é a diminuição do número (oligospermia) e motilidade (astenospermia), além do aumento de formas anormais (teratospermia) e de células imaturas.

### Tratamento

Embora a maioria dos estudos demonstre melhora nos parâmetros seminais e na taxa de gravidez após correção da varicocele, quase todos são baseados em dados retrospectivos não controlados, na utilização de várias técnicas e no seguimento irregular. Além disso, os dois melhores desenhos epidemiológicos na avaliação da eficácia de um método terapêutico são os estudos controlados randomizados duplo-cego ou os estudos controlados randomizados prospectivos. Claramente, o primeiro procedimento é impossível, já que o paciente estaria ciente da realização de sua cirurgia, e o segundo desenho é eticamente questionável por causa da expectativa do casal e pela presença de inúmeras publicações sobre os benefícios da varicocelectomia. Sendo assim, apenas dois estudos controlados randomizados prospectivos foram realizados até o momento.

Nieschlag et al. avaliaram 125 casais, mostrando melhora significativa dos parâmetros seminais no grupo em que a varicocele foi corrigida, quando comparado com o grupo-controle (não operados). No entanto, não houve diferença na taxa de gravidez. Quase a metade dos pacientes utilizados nesse estudo apresentava varicocele grau I, aproximadamente 25% foi submetido à embolização radiológica (técnica de resultados duvidosos) e, para o restante dos pacientes, a técnica cirúrgica escolhida foi a ligadura retroperitoneal alta. A taxa de gravidez descrita no grupo operado foi, aproximadamente, 50% inferior a descrita em outras publicações. O segundo estudo conduzido por Madgar et al. utiliza o melhor desenho epidemiológico. No primeiro ano, o grupo submetido à varicocelectomia atingiu 60% de gravidez comparado a apenas 10% dos casais acompanhados sem a correção. O grupo-controle também foi submetido à cirurgia e, durante o segundo ano, a gravidez foi obtida em 44% dos casais restantes. Duas meta-análises publicadas em 2007 evidenciam que a correção cirúrgica da varicocele proporciona não somente a melhora dos parâmetros seminais, mas também o aumento na chance de gravidez dos casais.



Trabalhos recentes indicam aumento da fragmentação de DNA e radicais livres no sêmen como fatores fortemente negativos que afetam não somente o potencial de fertilização natural como também a capacidade de fertilização utilizando-se métodos de reprodução assistida, como a fertilização *in vitro* (FIV) clássica e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Esses fatores parecem representar formas de diagnóstico e prognóstico mais precisas que os parâmetros tradicionais mensurados na análise seminal (concentração, motilidade e morfologia). Pacientes inférteis com varicocele apresentam altas taxas de fragmentação de DNA nos espermatozoides, causadas, também, pelo aumento de radicais livres quando comparados a pacientes férteis com varicocele e a grupos-controle.

A correção da varicocele não melhora os parâmetros seminais em todos os pacientes, mas, definitivamente, facilita a gravidez natural com nascimentos vivos. Mesmo que não haja gravidez espontânea, um paciente que teria condições de se reproduzir somente com técnicas avançadas de reprodução assistida poderá obter gestação com técnicas mais simples e de baixa complexidade, como a inseminação intrauterina simples. Como exemplo, cita-se um estudo que comparou dois grupos de casais submetidos à inseminação intrauterina simples por infertilidade masculina, cujos parceiros tinham diagnóstico de varicocele clínica, em que um grupo havia sido submetido à correção cirúrgica da varicocele e o outro não. Apesar de não haver diferença significativa na qualidade espermática pré e pós processamento seminal nos dois grupos, as taxas de gravidez e nascimentos vivos foram maiores quando houve correção da varicocele (11,8 contra 6,3%,  $p = 0,04$  e 11,8 contra 1,6%,  $p = 0,007$ ). Esses dados indicam que houve melhora da capacidade de fertilização dos espermatozoides no grupo de pacientes operados.

A correção cirúrgica da varicocele, quando bem indicada, além de ser uma excelente opção para devolver a fertilidade natural ao casal, ainda apresenta a melhor relação custo-benefício quando comparada a qualquer método de reprodução assistida, principalmente nos casais que desejam mais de um filho.

### *Técnica cirúrgica*

Os procedimentos que visam à obliteração das veias espermáticas incluem: técnica retroperitoneal (Palomo modificado), inguinal (Ivanissevich modificado) e, recentemente, a técnica microcirúrgica subinguinal, sendo, esta última, a primeira opção nos centros de andrologia especializados em infertilidade masculina. O princípio fundamental da correção é preservar a artéria testicular que irá suprir os testículos, que, frequentemente, já se encontram em um grau de atrofia. Um índice de recidiva de 15 a 35% é descrito na literatura para as técnicas retroperitoneais e inguinais convencionais, comparado a uma recidiva estimada de 0,5 a 1% quando utilizada a técnica microcirúrgica subinguinal. O desenvolvimento de hidrocele após a cirurgia ocorre quando há ligadura inadvertida dos vasos linfáticos durante o procedimento. Essa é a complicação mais frequente, sendo encontrada após correções não microcirúrgicas em 7 a 9% dos casos.



No entanto, quando a técnica microcirúrgica é utilizada, a hidrocele é encontrada em menos de 1% dos pacientes. Outro grande benefício da técnica microcirúrgica subinguinal é a não abertura da aponeurose ou da musculatura inguinal, reduzindo a dor pós-operatória e antecipando o retorno às atividades habituais. As principais indicações estão descritas na Quadro 1.

**Quadro 1** Indicação cirúrgica da varicocele

Adultos com infertilidade + alteração de pelo menos 1 parâmetro seminal (concentração, motilidade ou morfologia) + varicocele clínica (palpável)
Adolescentes com varicocele graus II e III + alteração do crescimento testicular
Azoospermia + varicocele clínica

**Prognóstico**

Tendo em vista a grande incidência de varicocele na população infértil, passa a ser um desafio identificar quais pacientes se beneficiariam da correção cirúrgica. Dessa forma, existem parâmetros clínicos, hormonais e seminais que ajudam a estabelecer um prognóstico do tratamento da varicocele.

Dúvidas a respeito da correlação entre grau da varicocele e prognóstico da correção cirúrgica sempre existiram. Apesar de alguns autores relatarem não haver correlação, dois importantes estudos mais recentes mostraram que há relação inversa do grau da varicocele com os parâmetros seminais e relação direta com o potencial de melhora após a correção. Sendo assim, os homens com varicocele grau III tendem a apresentar pior qualidade seminal e uma melhor recuperação após a cirurgia.

Atrofia testicular é geralmente associada a pior qualidade seminal e grau maior de varicocele. A presença de atrofia testicular indica também pior prognóstico, resultando em taxa de gravidez inferior àquela encontrada em pacientes com volume testicular normal previamente à correção da varicocele.

A concentração total de espermatozoides móveis (CTM) pré-operatória pode indicar os pacientes com maior chance de atingir, juntamente com suas parceiras, gravidez espontânea ou aqueles em que a melhora da qualidade seminal simplificará o método de reprodução assistida necessário. A CTM inicial inferior a 5 milhões/mL, representa pior relação custo-benefício na correção da varicocele. Homens oligoastenospérmicos, cuja CTM seja maior que 5 milhões/mL, apresentam melhor resposta na qualidade seminal após a cirurgia. Quando a CTM é superior a 20 milhões/mL após a varicocelectomia, existe maior probabilidade de obtenção de gravidez espontânea ou por meio de métodos de baixa complexidade (inseminação intrauterina).



Pacientes com motilidade total superior a 60% inicialmente apresentam maior taxa de gravidez, assim como aqueles com FSH < 11,7 mil/mL associado a volume testicular normal.

Todos os parâmetros de prognóstico da melhora seminal após a correção da varicocele pouco influenciam o aumento da potência de gravidez na presença de infertilidade feminina associada; portanto, é essencial que a mulher seja avaliada antes da definição do tratamento do casal. Os principais fatores associados com melhor prognóstico da varicolectomia estão reunidos no Quadro 2.

**Quadro 2** Fatores associados com melhor prognóstico da varicolectomia

Varicocele graus II e III
Ausência de atrofia testicular
FSH normal
Concentração total de espermatozoides móveis > 5 milhões/mL
Motilidade total > 60%

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E et al. Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007; 70:532-8.
2. Cayan S, Lee D, Black LD, Reijo Pera RA, Turek PJ. Response to varicolectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 2001; 57:530-5.
3. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Pagani R, Sikka SC, Lucon AM et al. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertil Steril* 2008; 90:1103-8.
4. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics* 2008; 63:395-404.
5. Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, Hendin BN, Hallak J, Falcone T et al. Varicolectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol* 2001; 165:1510-3.
6. Dubin L, Amelar RD. Varicolectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology* 1977; 10:446-9.
7. Fogh-Andersen P, Nielsen NC, Rebbe H, Stakemann G. The effect on fertility of ligation of the left spermatic vein in men without clinical signs of varicocele. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54:29-32.
8. Fretz PC, Sandlow JI. Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002; 29:921-37.

9. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gorenish M. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 2004; 172:1414-7.
10. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004; 81:424-9.
11. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993; 59:613-6.
12. Green KF, Turner TT, Howards SS. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *J Urol* 1984; 131:1208-11.
13. Haaf T, Ward DC. Higher order nuclear structure in mammalian sperm revealed by in situ hybridization and extended chromatin fibers. *Exp Cell Res* 1995; 219:604-11.
14. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7:59-64.
15. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995; 63:120-4.
16. Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI. Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol* 1986; 136:609-12.
17. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S et al. Reassessing the value of varicolectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 88:639-48.
18. Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicolectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994; 152:1127-32.
19. Matkov TG, Zenni M, Sandlow J, Levine LA. Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement following varicolectomy. *Fertil Steril* 2001; 75:63-8.
20. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998; 13:2147-50.
21. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971; 5:27-32.
22. Practice Committee of the ASRM. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2006; 86(5):S93-5.
23. Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987; 14:499-513.
24. Rageth JC, Unger C, DaRugna D, Steffen R, Stucki D, Barone C et al. Long-term results of varicolectomy. *Urol Int* 1992; 48:327-31.
25. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003; 80:1431-6.
26. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Rev Reprod* 1999; 4:31-7.
27. Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997; 49:83-90.



28. Sigman M, Jarow JP. Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. J Urol 1997; 158:605-7.
29. Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol 1993; 149:769-71.
30. Takahara M, Ichikawa T, Shiseki Y, Nakamura T, Shimazaki J. Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy. Int J Urol 1996; 3:282-5.
31. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? Urology 1993; 42:541-3.
32. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. Fertil Steril 1992; 57:1289-93.
33. Yoshida K, Kitahara S, Chiba K, Horiuchi S, Horimi H, Sumi S et al. Predictive indicators of successful varicocele repair in men with infertility. Int J Fertil Womens Med 2000; 45:279-84.
34. Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men. Urology 2001; 58:258-61.

## Questões

**1. Qual é a causa de infertilidade masculina mais comumente tratável?**

- a. Deficiência androgênica.
- b. Criptorquidismo.
- c. Obstrução do ducto ejaculatório.
- d. Vasectomia.
- e. Varicocele.

**2. Um homem com diagnóstico de varicocele deve ser submetido à cirurgia em qual(is) caso(s)?**

- a. Infertilidade conjugal.
- b. Mulher com avaliação normal ou potencialmente corrigível.
- c. Varicocele clínica, ou seja, palpável no exame físico.
- d. Espermograma com alteração em algum dos seus parâmetros.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**3. Qual é a técnica cirúrgica que oferece os melhores resultados para correção da varicocele?**

- a. Subinguinal microcirúrgica.
- b. Retroperitoneal.
- c. Laparoscópica.
- d. Inguinal convencional.
- e. Embolização percutânea.

# Doenças Monogenéticas – Distrofia Muscular de Duchenne

C A S O 100

Paulo César Serafini  
Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

E.C.Z.D., 27 anos de idade, branca, casada, dona de casa, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** A paciente teve um irmão que faleceu de distrofia muscular de Duchenne (DMD) e o casal não deseja ter um filho afetado pela mesma doença.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente casada há 4 anos com F.D.N., 38 anos de idade, pai de um menino de 9 anos de idade de outro relacionamento. Desde o início do relacionamento, a paciente utiliza anticoncepcional hormonal oral como método contraceptivo. Por causa de seu histórico familiar, ela só irá parar com a anticoncepção quando estiver preparada para o tratamento de reprodução assistida. O casal tem de 4 a 5 relações sexuais por semana. O marido é engenheiro, em bom estado de saúde e não apresenta nenhum antecedente médico e cirúrgico. Ele desconhece história familiar de distrofias musculares. O casal mostrou-se apreensivo com a possibilidade de ter um filho afetado e não conhecia as possibilidades terapêuticas para obviar tal doença nos filhos.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Refere enxaquecas ocasionais e faz uso de analgésicos nessas situações. Nega queixas respiratórias, cardiovasculares, gastrointestinais e urinárias.



**Antecedentes pessoais** Nega moléstias pregressas ou uso de medicações. Fez cirurgia para varizes nos membros inferiores há 2 anos. Nega alergias. Tem vida com pouca atividade física e fuma um maço de cigarros ao dia. Nega etilismo ou uso de drogas ilícitas.

**Antecedentes familiares** Possui uma irmã saudável e teve um irmão que faleceu aos 19 anos de idade por causa das complicações da distrofia muscular. A irmã é solteira e ainda não engravidou. Avô paterno já falecido era cardiopata, avó materna teve câncer de mama aos 67 anos de idade. Pai é hipertenso e diabético.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares com 26 a 31 dias de intervalo e 3 a 6 dias de fluxo. Nega doenças sexualmente transmissíveis, sangramento uterino disfuncional, dismenorreia ou doenças do trato geniturinário. Nega galactorreia, mastalgia e outra sintomatologia mamária.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 19 anos de idade. Já teve 2 parceiros sexuais. Nos últimos 5 anos, mantém relações apenas com o marido. Libido e orgasmo presentes. Nega dispareunia.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 105 × 70 mmHg.
- Altura: 1,62 m.
- Peso: 56 kg.
- IMC: 21,3 kg/m<sup>2</sup>.
- Tireoide: Sem nódulos.
- Sem alterações físicas nos exames respiratórios e cardiovasculares.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, de volume normal, sem abaulamentos, retrações ou massas palpáveis. Expressão papilar negativa. Axilas livres.
- Abdome: Sem cicatrizes, plano, flácido, sem visceromegalias.
- Sem alterações vulvares.
- Toque: Colo uterino posterior com mobilidade normal e indolor. Útero em AVF de tamanho normal e indolor à mobilização. Fundo de saco posterior livre.
- Especular: Conteúdo vaginal fisiológico. Colo uterino epitelizado e com orifício externo sem alterações.

EXAMES COMPLEMENTARES

Foram solicitados alguns exames ao casal antevendo-se a necessidade de fertilização *in vitro* (FIV) com biópsia embrionária (retirada microcirúrgica aspirativa de um a dois blastômeros) para diagnóstico genético antes da transferência embrionária (pré-implan-tacional) com marcação dos cromossomos X e Y.

Laboratoriais

Realizados no 3º dia do ciclo menstrual precedente ao tratamento, depois de parada do ACO (Tabela 1).

**Tabela 1** Resultados dos exames bioquímicos, hormonais, sorológicos realizados no 3º dia do ciclo menstrual

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	7,8	2,4 a 15,0
LH (mUI/mL)	5,9	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	37,1	22 a 215
HIV-1 e 2	Negativo	Negativo
Hepatite B	Negativo	Negativo
Hepatite C	Negativo	Negativo
Sífilis	Negativo	Negativo
Tipagem sanguínea	O+	

Os exames endocrinológicos realizados na fase folicular inicial mostram reserva ova-riana adequada. As sorologias e a tipagem sanguínea são exames obrigatórios na inves-tigação do casal.

*Avaliação genética de membros da família da consulente*

Não existia DNA do afetado (irmão da consulente) na ocasião da avaliação da mesma. O DNA da paciente e de seus pais, bem como de dois tios não afetados, não permitiu afastar a possibilidade de que E.C.Z.D. fosse portadora do gene da DMD. De acordo com esses dados somados aos resultados normais de creatino quinase (CK) e à análise da ge-nealogia familiar, estimou-se que a consulente tinha 15% de probabilidade de ser por-tadora do gene da DMD. Dessa forma, E.C.Z.D. tinha um risco de 7,5% de ter um filho com a miopatia.



Espermograma

O espermograma de F.D.N, marido da paciente, também foi analisado. Os dados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Volume ejaculado (mL)	1,9	2 a 5
pH	7,6	7,0 a 8,3
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	35	> 20
Motilidade		
Grau A (%)*	40	> 25
Morfologia OMS (%)	40	≥ 40
Morfologia estrita de Kruger (%)	10	> 14
Leucócitos (milhão/mL)	Ausentes	< 1

\* Grau A: rápida progressiva.

O exame mostrou discreta alteração da morfologia estrita.

De imagem

Ultrassonografia pélvica transvaginal

- Realizada no 10º dia do ciclo menstrual: Útero em AVF, medindo 6,1 × 3,0 × 2,5 cm nos eixos longitudinal, anteroposterior e transverso, com volume de 22,88 cm³ (normal até 90 cm³). Contornos regulares e ecotextura miometrial homogênea. Eco endometrial homogêneo medindo 7 mm de espessura.
- Ovário direito de textura normal medindo 2,9 × 2,0 × 2,8 cm (8,1 cm³). Ovário esquerdo medindo 1,5 × 3,3 × 2,2 cm (5,4 cm³), apresentando em seu interior imagem hipoecoide arredondada de 14 mm (cisto folicular).
- O exame mostra útero de volume normal para a idade e sem alterações grosseiras. Os ovários têm volume normal, indicando adequada reserva ovariana.

Histerossalpingografia

- Realizada no 6º dia do ciclo menstrual: As imagens mostram canal cervical normal, cavidade uterina com distensibilidade e volume adequados, sem abaulamentos ou falhas de enchimento.
- As tubas uterinas são pérvias e há distribuição normal de contraste na cavidade pélvica.

## ACOMPANHAMENTO

### Após o resultado dos exames complementares

Irmão da paciente teve DMD, que é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X. Considera-se que na época da realização dos exames, o uso de técnicas de biologia molecular permitia detectar uma deleção em aproximadamente 60% dos afetados por DMD. Sabe-se que uma mulher portadora do gene da DMD tem 50% de chance de ter um filho afetado e 50% de chance de ter uma filha portadora desse gene. Todavia, com a ausência da identificação de deleção, estimou-se o risco de a consulente ter um filho afetado em 7,5%.

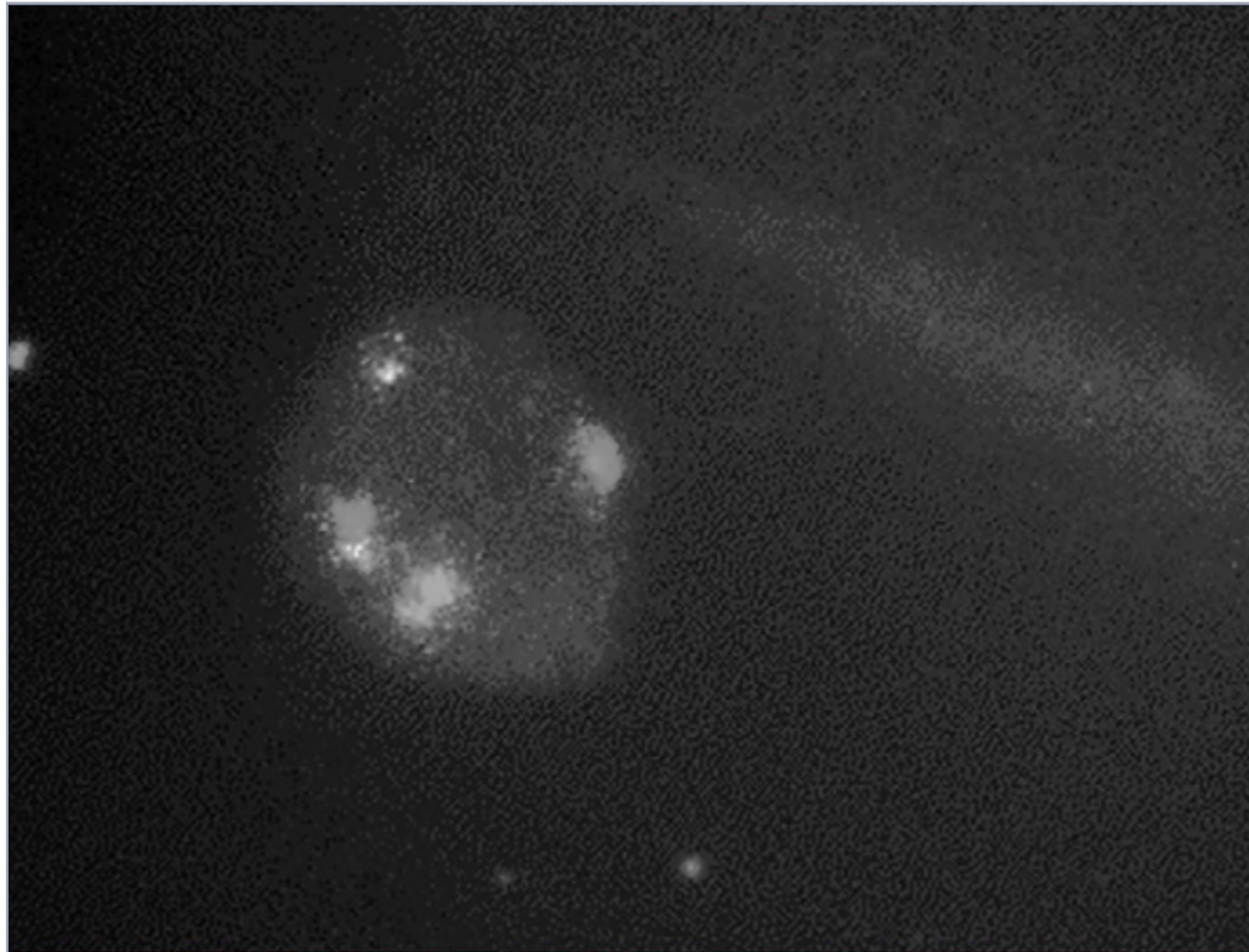
No aconselhamento genético, a consulente foi informada dos riscos e verbalizou o desejo de realizar teste pré-implantacional para a detecção do gene da DMD e, alternativamente, fazer escolha por uma filha, já que esta seria portadora, mas não afetada. De acordo com as circunstâncias e possibilidades diagnósticas em 2003, foi eleito o *screening* pré-implantacional.


## TRATAMENTO

Pelo risco de gerar uma criança afetada pelo gene da DMD, o casal optou pela realização de um tratamento de FIV com diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) por meio da técnica de hibridização por imunofluorescência (FISH). Essa via terapêutica é opção de segunda escolha, pois atualmente pode-se identificar com alta precisão a presença do gene da DMD por técnicas de PCR, entre outras (detecção do gene da distrofia por *microarray*).

A indução da ovulação, realizada para o recrutamento e o amadurecimento de múltiplos folículos, seguiu um protocolo longo de estimulação ovariana com agonista do GnRH (nafarelin, Synarel®). Esse *spray* nasal é administrado por instilação a cada 12 horas, sendo iniciado no 24º dia do ciclo menstrual precedente à realização da estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas (gonadotrofinas humanas obtidas da urina de mulheres menopausadas). Após a ocorrência da *down-regulation* da hipófise, iniciou-se a indução da ovulação com Menopur® (gonadotrofina menopáusica humana, LH/FSH, altamente purificada) na dose de 150 UI ao dia, administrada por via subcutânea. Após 9 dias de gonadotrofinas, a paciente respondeu com a formação de 8 folículos maduros (diâmetro médio entre 18 e 21 mm mensurados por meio de ultrassonografia transvaginal). Trinta e seis horas depois da administração de 10.000 UI de gonadotrofina coriônica humana (Choragon®), os óvulos foram coletados por punção transvaginal em ambiente cirúrgico ambulatorial. Seguindo um período de 4 horas em cultura, os oócitos foram fertilizados com os espermatozoides do marido, resultando na produção de 6 embriões, que foram biopsiados no 3º dia de vida extrauterina. Os blastômeros, devidamente fixados em lâmina especial, foram corados e submetidos a processo de FISH para análise dos cromossomos 13, 18, 21, X e Y (Figura 1). Dois embriões em estágio de mórula com complementos normais para os cromossomos 13, 18, 21 e X (13, 13, 18, 18, 21, 21, X,





**Figura 1** Marcação pelo método de fluorescência verde dos centrômeros dos cromossomos X em uma biópsia embrionária após a retirada de um blastômero. 

X) foram transferidos, resultando na gestação de um feto do sexo feminino. A gestação evoluiu normalmente com parto a termo de uma menina saudável.

## COMENTÁRIOS – DISTROFINOPATIAS

### Conceito e prevalência

As distrofinopatias (Duchenne, Becker e formas intermediárias) pertencem ao grupo das miopatias causadas por mutações do gene da DMD, que codifica a proteína chamada distrofina, cujo padrão de herança é recessivo ligado ao cromossomo X (1, 2, 3, 9). Essas miopatias são caracterizadas por fraqueza, degeneração e atrofia de músculos esqueléticos específicos de caráter progressivo e irreversível, cujas alterações patológicas são secundárias à deficiência da distrofina.

A DMD é uma doença rapidamente progressiva que provoca limitações motoras e, em torno dos 12 anos de idade, a maioria das crianças com essa doença faz uso de cadeira de rodas. A cardiomiopatia ocorre a partir dos 18 anos de idade, e os indivíduos que vivem após a terceira década sofrem de cardiomegalia dilatada e insuficiência respiratória, entre outras doenças. Em 90% dos meninos com DMD, o miocárdio também aumenta de volume e enfraquece, causando distúrbios da atividade cardíaca por volta da adolescência. O comprometimento dos músculos respiratórios ocorre, também, a partir dessa fase. A doença pode, por vezes, afetar o cérebro do indivíduo, conduzindo a uma perda de QI de cerca de 20 pontos. Por volta dos 20 anos de idade, a insuficiência respiratória evolui por causa da atrofia do diafragma, passando a necessitar de assistência ven-



tilatória constante. Essas manifestações independem de comprometimento orgânico ou funcional do sistema nervoso central ou periférico. As distrofinopatias diferem entre si pela idade de início dos sinais e sintomas e pela gravidade de sua evolução clínica.

A incidência da DMD é estimada em 1 a cada 3.500 nascidos vivos do sexo masculino, não existindo variação geográfica nem étnica nesta população. A frequência de portadoras (sexo feminino) é estimada em 1 a cada 2.500 meninas. As formas variantes e o tipo Becker apresentam uma incidência menor, sendo que nesta a ocorrência é estimada em 1 em cada 20.000 nascidos vivos.

### **Etiologia e fisiopatologia**

A necrose das fibras musculares nas DMD é causada pela perda da função de um gene, que é cerca de 10 vezes maior que a maioria dos outros genes humanos, localizado no braço curto do cromossomo X, em uma região denominada Xp21 e com alta taxa de mutação. O gene responsável pela DMD foi clonado em 1986 e a proteína identificada que ele produz, a distrofina, possui 2.300 kb (1,5% do cromossomo X), 79 éxons e 7 promotores histoespecíficos. O gene tem um tamanho muito grande e estudos têm identificado que uma parte dele é funcionalmente capaz de produzir distrofina. Em 65%, ocorre perda de uma parte do DNA (deleção); em 5%, duplicação do gene e; em 30% dos casos, mutação de ponto. Atualmente, virtualmente, todos os meninos com DMD terão mutações do gene da DMD identificadas. Sabe-se que cerca de 2/3 de todos os casos de DMD são herdados da mãe, que é chamada de portadora assintomática do gene, e que, no 1/3 restante dos casos, ocorre uma mutação nova na criança com distrofia, sem que o gene tenha sido herdado. Como na mulher existem dois cromossomos X, se um deles tiver o gene defeituoso, o outro cromossomo X garantirá o bom funcionamento dos músculos. Assim sendo, a mulher pode ser portadora do gene da DMD.

A distrofina, proteína codificada por esse gene, é parte de uma família de proteínas que atuam na citoarquitetura do sarcolema. A ausência, diminuição ou anormalidade da distrofina torna o sarcolema instável durante a contração e o relaxamento muscular, alterando a permeabilidade seletiva da membrana e causando necrose segmentar, atrofia e degeneração ou regeneração da porção remanescente da fibra muscular. A enzima creatinofosfoquinase (CPK) está muito elevada na fase pré-clínica. As manifestações clínicas tornam-se detectáveis quando a metade das fibras musculares se degenerou.

### **Diagnóstico**

#### ***Determinação da concentração sérica de CK***

A enzima emerge das células musculares, aumentando acentuadamente a sua concentração no sangue. No entanto, concentrações elevadas de CK não significam que a criança apresenta uma distrofia muscular, uma vez que outras doenças musculares também podem causar aumento da concentração sérica dessa enzima. Todavia, todos os afetados têm um aumento dos níveis de CK, atingindo valores 10 vezes mais do que o considera-



do normal. As portadoras apresentam níveis elevados de CK com valores entre 2 a 10 vezes o normal; porém, aproximadamente 50% dessas mulheres exibem alterações nas determinações séricas de CK.

### *Biópsia muscular*

Um fragmento de músculo é removido e submetido a exame microscópico, apresentando necrose muscular e fibras musculares anormalmente grandes. Nos últimos estágios da distrofia muscular, o tecido adiposo e outros tecidos substituem o tecido muscular. Pesquisas quali e quantitativa da distrofina são especialmente úteis nos pacientes que não apresentam deleção. O método de detecção da distrofina após a biópsia muscular pode valer-se das técnicas de Western Blot e imuno-histoquímica.

### *Exame do DNA*

É útil na pesquisa da deleção do gene da distrofina em pacientes com DMD, distrofia muscular de Becker e em pacientes com DMD associada à cardiopatia dilatada. As deleções, duplicações e mutações do gene da DMD podem ser avaliadas pelos seguintes testes:

- Multiplex PCR (cadeia reversa da polimerase), *Southern blotting* e FISH podem ser usados para detecção de 98% das deleções que causam 65% das mutações dos indivíduos com DMD.
- *Southern blotting* e análise quantitativa do PCR são usadas para detecção de mutações que acometem até 10% dos homens com DMD.
- *Multiple ligation probe amplification* (MLPA) é usada para analisar deleções e duplicações do gene em pessoas afetadas e portadoras.
- Análise sequencial (*mutation scanning*) é utilizada para detectar pequenas deleções e inserções, troca de uma única base, mutações em *splicing*, que causam até 35% das mutações.

### *Estudo do RNA*

Realizado a partir dos linfócitos do paciente, permite identificar o ponto em que ocorreu a mutação (mutação de ponto).

## **Estratégias para utilização das técnicas diagnósticas na fase pré-implantacional e durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação**

O papel do aconselhamento genético e a apropriada realização de testes na fase pré-implantacional de casais submetidos à fertilização *in vitro*, como também durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez que apresentam risco de transmissão do gene da DMD, são de vital importância para a saúde das proles. As mulheres identificadas

como portadoras de mutações do gene causador de DMD devem receber um leque abrangente de informações sobre as dimensões do problema, bem como os benefícios e possíveis dificuldades dos testes disponíveis para diagnóstico. Realizar uma apurada avaliação familiar e o aconselhamento genético são as ações mais relevantes ao lado da realização de testes específicos para cada caso, assim como a obtenção de DNA familiar (DNA leucocitário, na maioria dos casos). Armazenar o DNA com o intuito de uso futuro é essencial, uma vez que os métodos laboratoriais atuais não são 100% sensíveis.

Testes pré-implantacionais que sucedem o tratamento de fertilização *in vitro*, injeção intracitoplasmática de um único espermatozoide em cada óvulo, seguida da retirada de único blastômero para avaliação da mutação do gene da DMD previamente caracterizada para a família em caso é método de escolha. No caso descrito, por sentimentos religiosos, condutas éticas e morais, pelas leis regentes no Brasil quanto ao abortamento terapêutico e pela disponibilidade de tratamento naquela ocasião (PGD com biópsia pré-implantacional com FISH), o casal optou pelo risco de ter uma filha portadora. Os testes atuais podem aferir a alteração do DNA do afetado, em um único blastômero, sem afetar o embrião.

Os casais que não disponibilizam o recurso de PGD com avaliação direta do DNA afetado podem utilizar os testes em várias fases da gestação, conforme mostra a Tabela 3.

**Tabela 3** Tipos de procedimento e local de obtenção da amostra de tecido para análise da mutação do gene da DMD nas diferentes fases da gestação

Procedimento	Amostra	Fase da gestação
Biópsia de vilo coriônico	Vilo coriônico	10 a 12 semanas
Amniocentese precoce	Fluido amniótico	< 15 semanas
Amniocentese	Fluido amniótico	15 a 20 semanas
Biópsia placentária	Tecido placentário	> 12 semanas
Cordocentese	Sangue fetal	> 18 semanas
Fetosopia + biópsia	Pele fetal	> 18 semanas

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Darras BT, Koenig M, Kunkel LM, Francke U. Direct method of prenatal diagnosis and carrier detection in Duchenne/Becker muscular dystrophy using the entire dystrophin cDNA. Am J Med Genet 1988; 29:713-26.
2. Dolinsky LC, de Moura-Neto RS, Falcão-Conceição DN. DGGE analysis as a tool to identify point mutations, of new mutations and carriers of the dystrophin gene. Neuromusc Disord 2002; 12:845-8.



3. Gatta V, Scarciolla O, Gaspari AR, Palka C, De Angelis MV, Di Muzio A et al. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MPLA). *Hum Genet* 2005; 117:92-8.
4. GeneTests. Disponível em: [www.Genetests.org](http://www.Genetests.org). Acessado em: 21/10/2009.
5. Hegde MR, Chin ELH, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME et al. Microarray-based comprehensive mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat* 2008; 0:1-9.
6. Hofstra RM, Mulder IM, Vossen R, de Koning-Gans PA, Ginjaar IB, van der Hout AH et al. DGGE-based whole-gene mutation scanning of the dystrophin gene in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Hum Mutat* 2004; 23(1):57-66.
7. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, Leschot NJ et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2116-9.
8. Multicenter Study Group. Diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by polymerase chain reaction: A multicenter study. *JAMA* 1992; 267:2609-15.
9. Serafini P, Yadid I, Motta ELA, Alegretti JR, Fioravanti J, Coslovsky M et al. Ovarian stimulation with daily late follicular phase administration of low-dose human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 86:830-8.
10. White SJ, Aartsma-Rus A, Flanigan KM, Weiss RB, Knerppers AL, Lalic T et al. Duplications in the DMD gene. *Hum Mutat* 2006; 27:938-45.
11. Zatz M. O impacto da biologia molecular no estudo das miopatias hereditárias. Anais da 12ª reunião anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo. São Paulo: USP, 1992. p.16-23.
12. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bertolini ER, Pavanello Rde C et al. Serum creatinine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991; 102:190-6.

## Questões

**1. As doenças monogenéticas mais frequentes no Brasil são:**

- a. Doença degenerativa de Huntington.
- b. Distrofias musculares.
- c. Fibrose cística.
- d. As alternativas *b* e *c* estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Quais são os principais sintomas de uma mulher portadora do gene de DMD?**

- a. Assintomáticas.
- b. Fraqueza muscular.
- c. Cardiopatia com dilatação do ventrículo esquerdo.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Uma mulher pode apresentar sinais clínicos de distrofia muscular de Duchenne?**

- a. Sim, paciente portadora de síndrome de Turner.
- b. Sim, quando ocorrer um rearranjo do cromossomo X.
- c. Sim, quando ocorrer uma inativação randômica do cromossomo X.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Claudia Gomes Padilla

Paulo César Serafini

### IDENTIFICAÇÃO

G.M.S., 35 anos de idade, auxiliar de escritório, branca, casada, católica, natural e procedente de São Paulo.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Impossibilidade de ter filhos há dois anos.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere não usar qualquer método anticoncepcional há 2 anos; é casada há 4 anos. Há 9 meses, procurou seu ginecologista, que realizou alguns exames e iniciou tratamento de indução da ovulação com citrato de clomifeno por 3 meses com relação sexual programada para o momento da ovulação. Sem obter sucesso com o tratamento, o médico optou por investigar provável fator masculino, detectando alteração seminal e sorologia sérica positiva para hepatite C. A paciente relata que o seu exame para hepatite C é negativo. Foi, então, encaminhada para um médico especialista em reprodução assistida e advertida sobre a possibilidade de transmissão sexual e vertical do vírus da hepatite C.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Obstipação crônica. Sem queixas urinárias, gástricas, respiratórias ou cardiovasculares.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças pregressas ou uso regular de medicação. Nega alergias. Amigdalectomia na infância. Atividade física regular. Nega tabagismo. Etilista social.



**Antecedentes familiares** Mãe realizou histerectomia aos 45 anos de idade em decorrência de um mioma. Avó falecida por câncer gástrico. Pai é hipertenso. Nega câncer ginecológico, antecedente de trombose ou doenças genéticas na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos regulares de 4 dias de duração e 28 dias de intervalo. Fluxo menstrual normal. Dismenorreia leve no primeiro dia do ciclo, eventualmente, necessita usar analgésico, que faz melhorar o quadro. Utilizou anticoncepcional hormonal oral regularmente por 4 anos associado ao uso de preservativo masculino eventualmente.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 17 anos de idade. Refere 5 parceiros sexuais. Nega dispareunia ou sinusorragia. Frequência de 3 a 4 relações sexuais por semana.

**Antecedentes obstétricos** Uma gestação a termo sem intercorrências e um parto normal há 6 anos resultante de outro relacionamento, quando engravidou sem planejar, portanto, com facilidade.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, afebril, anictérica.
- Tireoide: Sem alterações.
- Tórax: Murmúrio vesicular presente e sem ruídos adventícios, bulhas cardíacas rítmicas normofonéticas sem sopros.
- Membros: Sem edema ou alterações vasculares.

### Ginecológico

- Mamas: Flácidas, pendulares, sem nódulos ou retrações. Expressão papilar negativa. Axila sem linfonodomegalias.
- Abdome: Plano, flácido, indolor, sem visceromegalias.
- OGE: Normais para sexo e idade. Ausência de procedências de paredes vaginais.
- Toque: Útero de tamanho e mobilidade normais, região anexial sem abaulamentos ou dor ao toque, fundo de saco posterior livre.
- Especular: Vagina e colo uterino sem alterações. Secreção vaginal fisiológica.

## ESPOSO

### IDENTIFICAÇÃO

A.T.F., 38 anos de idade, técnico em informática, branco, casado, católico, natural do Rio de Janeiro e procedente de São Paulo.

ANAMNESE

História pregressa da moléstia atual

Diagnóstico recente de hepatite C crônica em acompanhamento por infectologista. Utilizou interferon peguilado e ribavirina após o diagnóstico por um período de 6 meses, com término do tratamento há 7 dias. Sem filhos de outros relacionamentos. Nega outras comorbidades, antecedentes cirúrgicos ou uso atual de medicação. Nega alergias. Ex-usuário de drogas injetáveis por 3 anos, cessou o uso há 6 anos. Nega tabagismo; etilista social. Nega atividade física regular. História familiar positiva para diabetes e hipertensão. Nega câncer, doenças infecciosas ou malformações e doenças genéticas.

EXAME FÍSICO

Geral

- Normal.

Urogenital

- Pênis, testículos e bolsa escrotal sem anormalidades.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Foram realizados exames hormonais no 3º dia do ciclo menstrual da paciente. Os dados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Exames da paciente realizados no 3º dia do ciclo menstrual

Exame	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	5,6	2,4 a 9,6
LH (mUI/mL)	4,9	2,2 a 6,8
Estradiol (pg/mL)	46	22 a 215
TSH (uU/mL)	2,5	0,4 a 4,5
T4 livre (ng/dL)	1,11	0,7 a 1,5

Sorologia

Feminino

- HIV, sífilis, hepatites B e C: Negativo.
- Toxoplasmose e rubéola: Imune.



Masculino

- HIV, hepatite B e sífilis: Negativo.
- Hepatite C: O resultado encontra-se na Tabela 2.
- O resultado do espermograma está na Tabela 3.

Tabela 2 Pesquisa para hepatite C

Sorologia anti-HCV	Positiva
RNA viral (sangue periférico)	Negativo
RNA viral (sêmen)	Positivo para 345 cópias de RNA viral/mL

Tabela 3 Espermograma

Parâmetro avaliado	Resultado	Valores de referência
Volume ejaculado (mL)	1,5	> 2
Cor e odor	Normais	–
pH	7,6	≥ 7,2
Leucócitos (milhão/mL)	0,5	< 1
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	6,78	≥ 20
Concentração total de espermatozoides (milhões/mL)	11,5	≥ 40
Motilidade (%)*	30	≥ 50 (móveis)
Grau A (%)	0	
Grau B (%)	10	
Grau C (%)	8	
Grau D (%)	12	
Morfologia estrita de Kruger (%)	3	≥ 14 (formas normais)

\*Classificação da motilidade: grau A (rápida progressiva); grau B (progressiva lenta); grau C (não progressiva); grau D (imóvel).

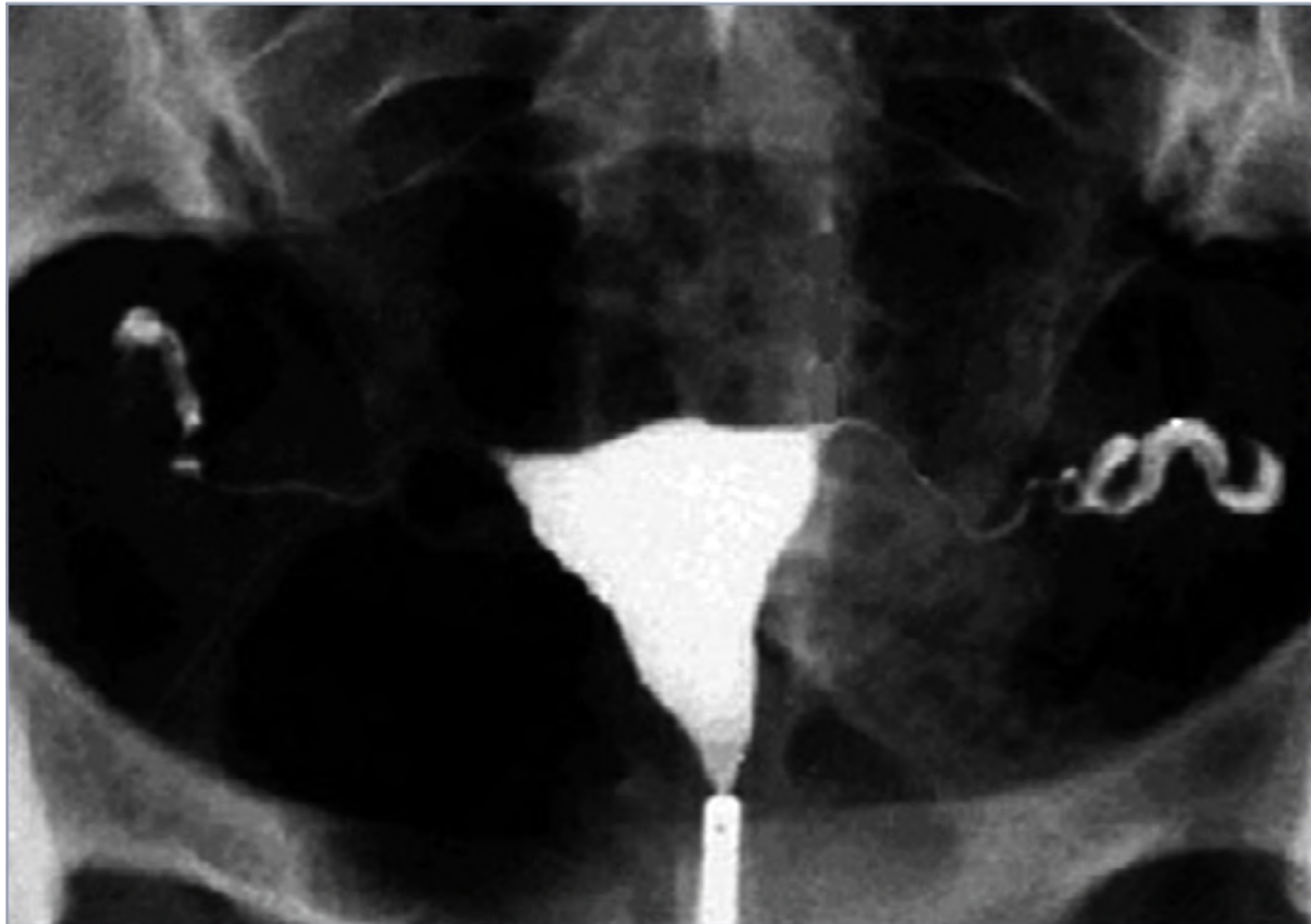
De imagem

Ultrassonografia transvaginal

- Útero com 78 cm<sup>3</sup> e textura miometrial homogênea. Eco endometrial regular de 8 mm.
- Ovários de tamanho normal e com textura característica.
- Pequena quantidade de líquido livre em pelve. Fundo de saco posterior livre.
- Conclusão: Exame dentro dos padrões da normalidade.

Histerossalpingografia (Figura 1)

- Cavidade uterina de tamanho e contornos normais.



**Figura 1** Histerossalpingografia.

- Tubas de calibre e pregueamento normais, pervias bilateralmente.
- A tuba direita encontra-se elevada e a esquerda, discretamente fixa e enovelada.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintomático

- Infertilidade primária do casal.
- Infertilidade secundária da mulher (pela paciente já possuir uma gestação prévia com outro parceiro).
- Hepatite C crônica.

### Diagnóstico etiológico

- Fator masculino – Oligoteratoastenozoospermia.
- Fator tubário.
- Vírus da hepatite C.

## TRATAMENTO

Em razão da alteração seminal e tubária, apesar desta última ser discreta, optou-se pela realização de fertilização *in vitro* (FIV). Deve ser considerada para esse tipo de tratamento em reprodução assistida a possibilidade de transmissão do vírus da hepatite C, tanto para a paciente quanto para o produto conceptual.

A melhor efetividade para a prevenção da infecção viral está na realização de lavagem seminal para clareamento viral e fertilização dos óvulos pela técnica de ICSI (injeção intracitoplasmática dos espermatozoides). Por meio dessas medidas, a possibilidade de infecção é mínima e, em teoria, nula. A paciente foi, então, submetida ao tratamento proposto, que resultou em uma gestação gemelar sem intercorrências, e ambos recém-



-nascidos apresentaram sorologia negativa para hepatite C. Durante a gestação e após o parto, o casal foi orientado a utilizar método contraceptivo de barreira (camisinha), para prevenir a transmissão sexual do vírus da hepatite C.

## COMENTÁRIOS

### Qual é a abordagem das hepatites em reprodução assistida?

#### *Dados da literatura*

Em relação às doenças infecciosas, a triagem para sífilis, HIV, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, HTLV, hepatites B e C é obrigatória em todo casal infértil. Apesar de o diagnóstico dessas doenças poder ser realizado durante a investigação inicial do casal, acarretando considerações particulares a respeito do tratamento, casais que sabidamente já possuem algum diagnóstico de doença infecciosa podem procurar diretamente um serviço de medicina reprodutiva. Algumas dessas doenças são transmitidas sexualmente e têm caráter crônico, como o HIV e as hepatites B e C; portanto, esses casais são orientados a utilizar métodos contraceptivos de barreira, prevenindo a transmissão viral em casais discordantes, mas dificultando a concepção.

As infecções pelo HIV e pelo vírus das hepatites B e C trazem novas questões ao tratamento em reprodução humana. Visto que essas doenças podem ter caráter crônico, quais seriam as repercussões em termos reprodutivos? Também é necessário diferenciar a abordagem de acordo com o membro afetado do casal; se a infecção ocorre na mulher, o maior risco a ser levado em consideração é a transmissão vertical, sendo que o parceiro saudável estará protegido durante o tratamento. Já no caso de o homem possuir a infecção, é a parceira saudável que se encontra sob o maior risco.

#### *Tratamento*

A escolha do tipo de tratamento em medicina reprodutiva irá depender de possíveis fatores associados que interfiram na fertilidade e de qual membro do casal é afetado.

Durante o episódio de infecção aguda, se esta for sintomática, nenhum tratamento deve ser realizado até o período de convalescença, pois o uso de medicações hormonais indutoras da ovulação é contraindicado na vigência de hepatite aguda por causa de sua metabolização hepática. As alterações seminais e hormonais ovarianas também podem ser pronunciadas nessa fase, prejudicando sobremaneira o resultado do tratamento.

Durante a infecção crônica, anterior ao início do tratamento, devem ser realizados exames laboratoriais e de imagem para a avaliação da função hepática, presença de cirrose ou hepatocarcinoma. O tratamento de reprodução assistida somente deve ser realizado na ausência de disfunção hepática. Além disso, não devem ser tratados pacientes em vigência de medicações antirretrovirais, como a ribavirina, e imunomoduladores, como o interferon, pelo risco teórico de teratogenicidade. É importante lembrar que essas medicações podem prejudicar a qualidade seminal, influenciando negativamente as taxas de gestação.



A proposta de tratamento deve ser feita levando em consideração a causa de infertilidade do casal, caso exista alguma, e a minimização do risco de contaminação do parceiro soronegativo e do futuro recém-nascido.

### *Infecção feminina*

Nessa situação, a maior preocupação é com o produto conceptual, já que o parceiro não será exposto a riscos de contaminação durante o tratamento. Além disso, deve-se estar atento para as normas laboratoriais para prevenção de infecção. Deve haver separação do tempo e espaço para a realização de casos com infecção por HBV ou HCV em relação aos demais realizados no mesmo laboratório. Os óvulos e os embriões devem ser cultivados em estufa própria e a sua manipulação deve ser efetuada em microscópio exclusivo por um único embriologista, para também minimizar o potencial risco de contaminação profissional. Óvulos e embriões congelados devem ser armazenados em tanque de nitrogênio líquido exclusivo. Durante a realização de inseminação intrauterina, coleta de óvulos e transferência embrionária, o médico ginecologista deve ficar atento para eventuais acidentes com perfurocortantes e contato direto com secreção vaginal.

### *Infecção masculina*

Nos casos de hepatite B, somente após a completa imunização da mulher, com comprovação sorológica da imunidade adquirida, o tratamento pode ser realizado. O sêmen deve ser centrifugado e submetido a técnicas de lavagem para clareamento viral. Por meio desse processamento, são eliminados leucócitos, plasma seminal e grande parte do sêmen imóvel. Além disso, o procedimento minimiza as dificuldades técnicas da realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) ligada à presença de inibidores da polimerase no plasma seminal. Após a lavagem, o sêmen é testado para a presença ou não do vírus. O sêmen utilizado para a inseminação intrauterina ou para a fertilização dos óvulos deve ser negativo para RNA-HCV ou DNA-HBV. Os resultados da pesquisa de partículas virais no sêmen podem variar e ser inconsistentes, dependendo da técnica de detecção viral empregada; portanto, mesmo que a amostra seminal seja negativa, os cuidados técnicos laboratoriais para se evitar contaminação devem ser seguidos.

O sêmen e os embriões congelados devem ser armazenados em tanque de nitrogênio líquido exclusivo. As mesmas normas de segurança laboratorial para manipulação de gametas potencialmente contaminados descritas acima devem ser seguidas para a manipulação seminal. Dependendo da aceitação do casal e da qualidade e contaminação seminal, pode-se optar pela utilização de sêmen de doador soronegativo para as infecções triadas de rotina.

### *Inseminação intrauterina versus fertilização in vitro*

A inseminação intrauterina tem a vantagem de ter menor custo, de ser um procedimento menos invasivo e com menor potencial de complicações, já que utiliza menor quantida-



de de medicações indutoras da ovulação, minimizando, assim, o desconforto advindo dos seus potenciais efeitos colaterais. As desvantagens são o maior risco de contaminação para a mulher, já que ela é exposta a milhões de espermatozoides, contra milhares para a FIV clássica e um para a ICSI, e menor probabilidade de gestação, com chance de necessidade de maior número de tratamentos e, portanto, maior quantidade de exposição ao risco de contaminação.

Por sua vez, a FIV possui melhores taxas de gestação e risco de contaminação mínima, em teoria, nula, já que não há descrição em literatura de contaminação pelo HBV ou HCV em pacientes submetidas à FIV ou à técnica de ICSI. Durante a coleta de óvulos ou punção testicular para obtenção de espermatozoides (PESA), necessária em casos de oligospermia grave, deve-se minimizar a chance de sangramento, pois, na sua presença, há aumento de detecção viral em fluido folicular e seminal. Também, no momento da transferência de embriões, o sangramento pode aumentar o risco de contaminação. Apesar de todos esses cuidados serem imprescindíveis em razão do potencial risco de contaminação dos materiais biológicos, Devaux et al. verificaram em 39 amostras de fluido folicular positivas para HCV que, após a remoção das células da granulosa e o cultivo por 24 horas, somente 8 delas persistiam positivas para o RNA viral. Os mesmos autores também demonstraram que não houve detecção de RNA viral nos meios de cultura no dia da transferência embrionária. Portanto, independentemente do fator de infertilidade, a ICSI é o método mais eficaz tanto em relação às chances de gestação quanto à minimização do risco de contaminação por HCV e HBV.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abou-Setta AM. Transmission of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it? *Hum Reprod* 2004; 19(12):2711-7.
2. Devaux A, Soula V, Sifer C, Branger M, Naouri M, Porcher R et al. Hepatitis C vírus detection in follicular fluid and culture media from HCV positive women, and viral risk during IVF procedures. *Human Reprod* 2003; 18(11):2342-9.
3. Englert Y, Lesage B, van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update* 2004; 10(2):149-62.
4. Englert Y, Moens E, Vannin AS, Liesnard C, Emilliani S, Delbaere A et al. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril* 2007; 88(3):607-11.
5. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A et al. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2581-6.

6. Gilling-Smith C, Emiliani S, Almeida P, Liesnard C, Englert Y. Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses. *Hum Reprod* 2005; 20(6): 1433-8.
7. Honeck P, Weigel M, Kwon ST, Alken P, Bross S. Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Hum Reprod* 2006; 21(5):1117-21.
8. Huret JL, Jeulin C, Hadchouel M, Scotto J, Molinie C. Semen abnormalities in patients with viral hepatitis B. *Arch Androl* 1986; 17(1):99-100.
9. Janssen HL, Buster EH, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knecht RJ, van Erpecum KJ et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008; 66(7):311-22.
10. Levy R, Bourlet T, Maertens A, Salle B, Lornage J, Laurent JL et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. *Hum Reprod* 2002; 17(10):2650-3.
11. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15(4):810-6.
12. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod* 2005; 20(8):2242-6.
13. Pandolfi-Passos E, Silveira TR, Salazar CC, Guerin YLS, Facin AC. Hepatitis C virus infection and assisted reproduction. *Hum Reprod* 2002; 17(8):2085-8.
14. Pirwany IR, Phillips S, Kelly S, Buckett W, Lin Tan S. Reproductive performance of couples discordant for hepatitis B and C following IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(5):157-61.



## Questões

### 1. Assinale a alternativa incorreta:

- a. As hepatites B e C crônicas podem afetar a fertilidade.
- b. As medicações antirretrovirais e imunomoduladoras utilizadas no tratamento das hepatites têm potencial teratogênico incerto.
- c. A vacinação contra a hepatite B é a forma mais efetiva de prevenção da doença e deve ser aplicada nos casos de casais sorodiscordantes.
- d. A transmissão do HCV se dá predominantemente pela via sexual.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. É possível detectar partículas virais do HCV e HBV nos seguintes materiais biológicos:

- a. Sêmen.
- b. Líquido folicular.
- c. Urina.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. A respeito do tratamento em reprodução assistida de pacientes portadores crônicos de hepatite, pode-se afirmar que:

- a. Não é necessária a realização de exames para avaliação de fertilidade em casais que já possuem filhos e procuram o médico para evitar a transmissão viral por serem sorodiscordantes.
- b. A fertilização *in vitro* minimiza o risco de contaminação de partículas virais em casos de infecção viral masculina na medida em que diminui o número de espermatozoides aos quais a paciente é exposta.
- c. Se a carga viral seminal for negativa, não há necessidade de cuidados médicos e técnico-laboratoriais adicionais.
- d. Não há relatos de contaminação em casos de inseminação intrauterina.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

# Endometriose

**COORDENAÇÃO**  
**MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO**





Luiz Flávio Cordeiro Fernandes

Sergio Podgaec

Maurício Simões Abrão

### IDENTIFICAÇÃO

S.A.S., 25 anos de idade, branca, casada, estudante universitária, natural e procedente de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Cisto ovariano em acompanhamento médico há 2 anos, acrescido, nos últimos meses, de cólica menstrual intensa e dor durante a relação sexual.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que há cerca de 2 anos, em consulta ginecológica rotineira, foi solicitado um exame de ultrassonografia pélvica transvaginal, o qual evidenciou um cisto em ovário direito com conteúdo espesso, medindo 2,5 cm em seu maior diâmetro. Negava qualquer sintoma naquele momento e, seguindo orientações de seu médico, iniciou o uso de contraceptivos orais combinados e foi instruída a manter retornos regulares para acompanhamento ultrassonográfico do cisto. Há cerca de 6 meses, começou a apresentar cólicas menstruais severas, com piora progressiva mensalmente, e notou desconforto durante a relação sexual, tornando-a extremamente desagradável. As cólicas começavam, inicialmente, no 1º dia de menstruação e persistiam por todo o período menstrual. Reduziam de intensidade com o uso de anti-inflamatórios não hormonais ou com outras medicações, os quais, no momento, não exercem nenhum efeito sobre os sintomas. Atualmente, as dores iniciam-se 5 dias antes da menstruação e estendem-se até 1 semana após o término desta. Nos últimos 2 meses, a paciente perdeu dias de trabalho em virtude das dores, tendo que ir até prontos-socorros para receber medicações endovenosas.



**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com intervalo de 28 a 30 dias e duração de 4 a 5 dias.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação sexual aos 17 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Métodos anticoncepcionais** Anticoncepcional oral combinado há 2 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,65 m.
- Peso: 55 kg.
- IMC: 20,2 kg/m<sup>2</sup>.
- Cardíaco: NDN.
- Pulmonar: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Sem alterações.
- Abdome: RHA+; flácido; massa de consistência cística, dolorosa à palpação em FID, sem sinais de peritonismo.
- Toque: Útero em AVF, tamanho normal, com mobilidade reduzida, doloroso à mobilização, presença de nódulo doloroso em região retrocervical com cerca de 1,5 cm; anexo direito aumentado, de consistência cística, abaulando a parede vaginal lateral direita; anexo esquerdo aparentemente livre.
- Especular: Colo aparentemente epitelizado, com conteúdo vaginal fisiológico.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais estão na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Exame	Resultado	Valores de referência
Hb (g/dL)	12,6	12 a 15,5
Leucócitos (/mm³)	5.120	3.500 a 10.500
Plaquetas (/mm³)	326.000	150.000 a 450.000
CA-125 (U/mL)	64	Até 35
CEA (ng/mL)	1,6	Até 2,5
Alfafetoproteína (ng/mL)	10	Até 15
VHS (mm/h)	13	< 20
Proteína C reativa (mg/L)	6	< 10

Conclusão: Aumento dos níveis de CA-125, com normalidade dos demais marcadores tumorais ovarianos.

De imagem

Ressonância magnética

Cisto anexial apresentando hipersinal na sequência ponderada em T1 (Figura 1) e queda de sinal na sequência ponderada em T2 (Figura 2), fenômeno conhecido como *shading*, indicando componente hemático antigo, com alta concentração férrica.

A diferença para os cistos simples (Figuras 3 e 4) é o hipossinal em T1 com hipersinal em T2 nestes últimos.

Ultrassonografia pélvica transvaginal com preparo intestinal (Figuras 5 a 7)

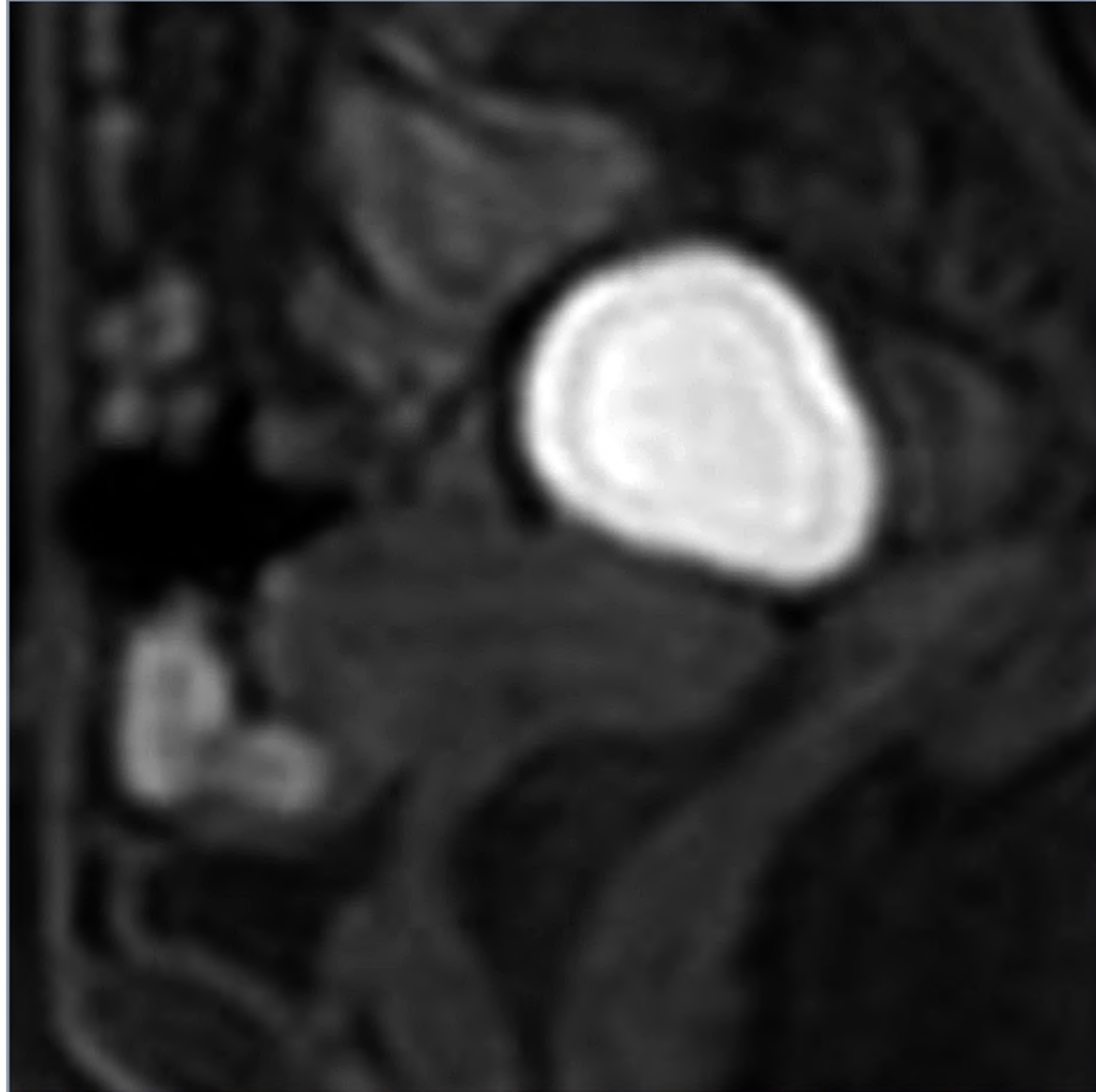
- Útero em AVF, com volume de 65 cm³. Endométrio homogêneo com espessura de 4 mm.
- OD: Volume de 35 cm³, com cisto espesso e conteúdo hemático medindo 5 cm em seu maior diâmetro.
- OE: Volume de 6,4 cm³.
- Lesão retrocervical de cerca de 2 cm.
- Ausência de lesões sugestivas de endometriose profunda em recesso vesicouterino, retossigmoide, septo retovaginal, delgado e apêndice.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

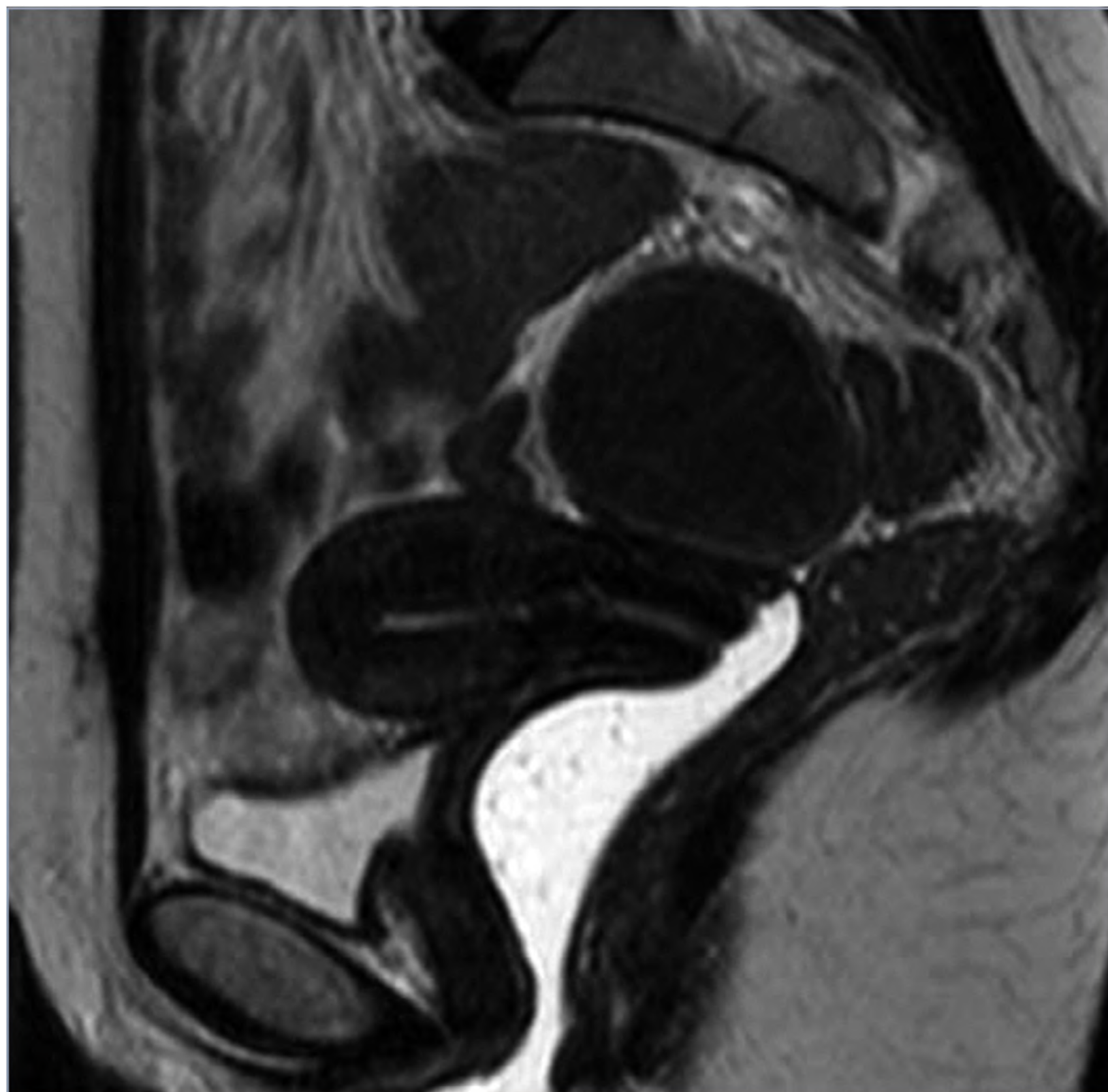
Diagnóstico sintromico

- Dismenorreia incapacitante.
- Dispareunia de profundidade.
- Massa anexial direita a esclarecer.



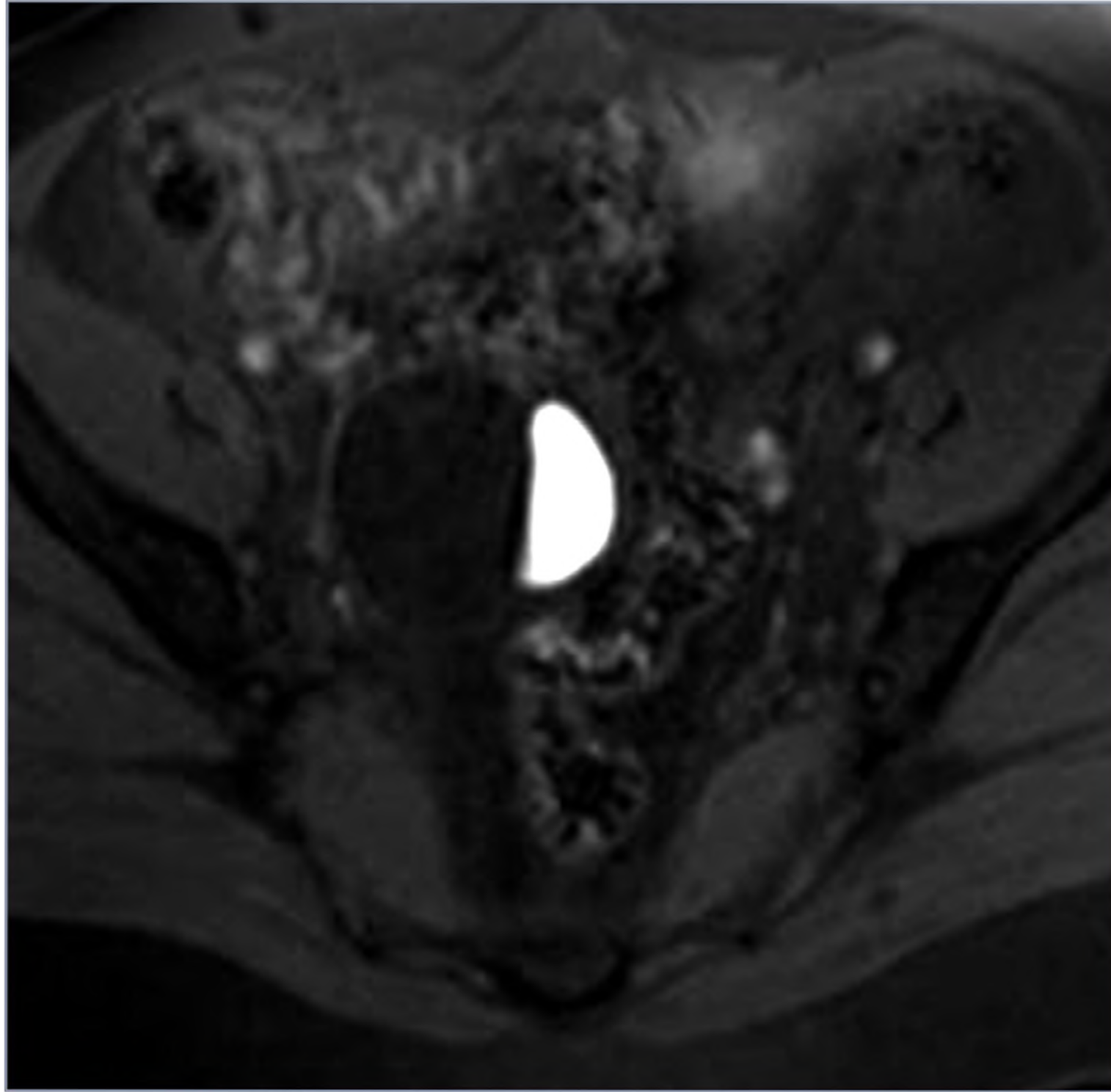


**Figura 1** T1 sagital com saturação de gordura.

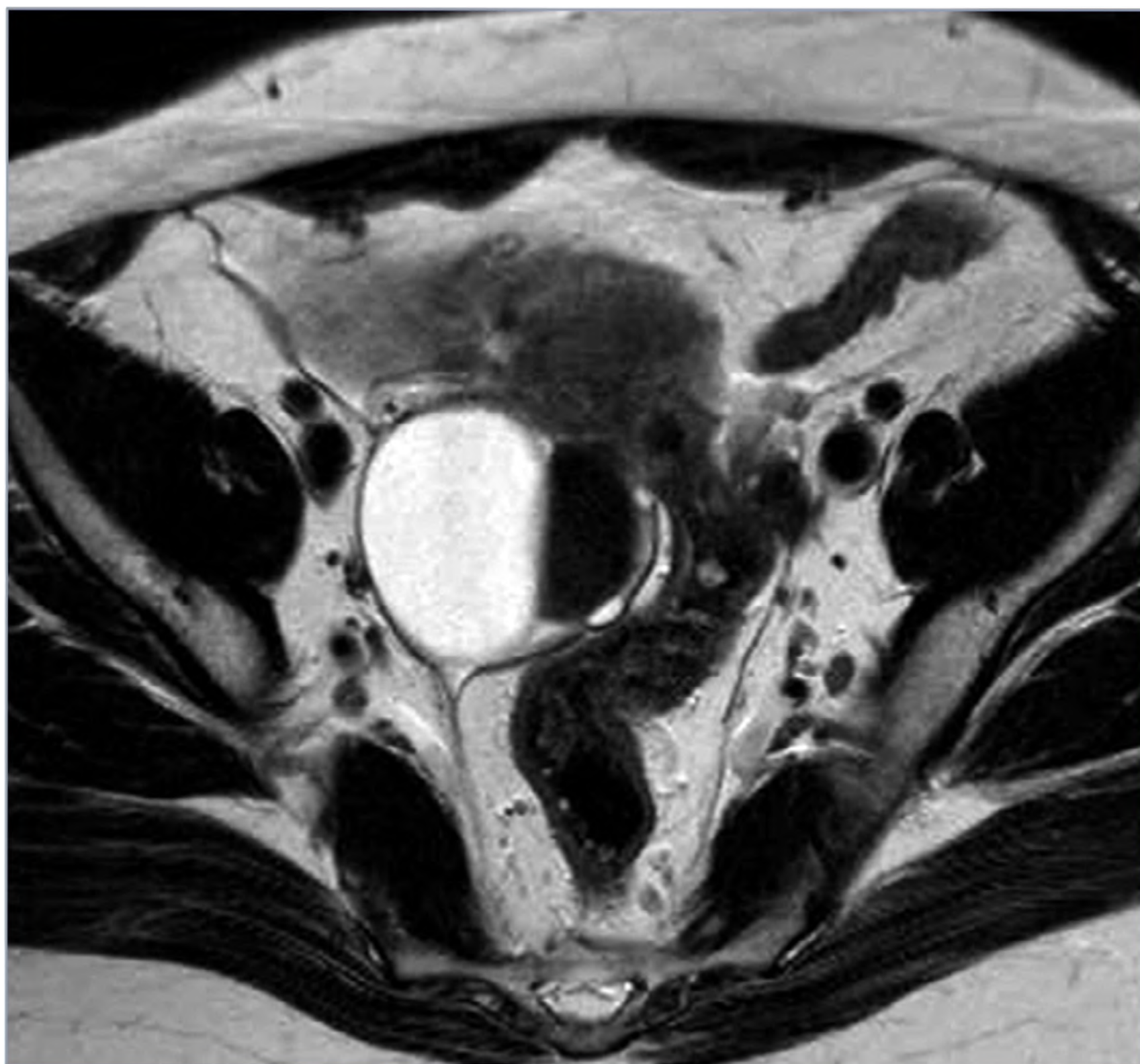


**Figura 2** T2 sagital com saturação de gordura.



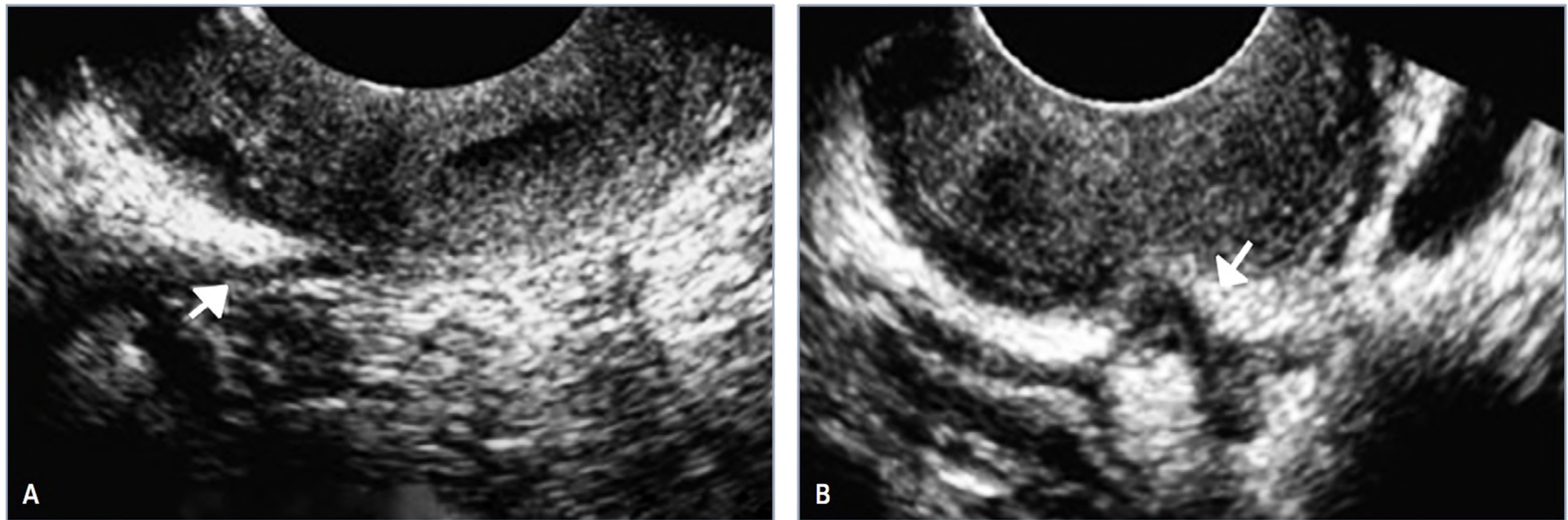


**Figura 3** T1 axial com saturação de gordura.



**Figura 4** T2 axial sem saturação de gordura.

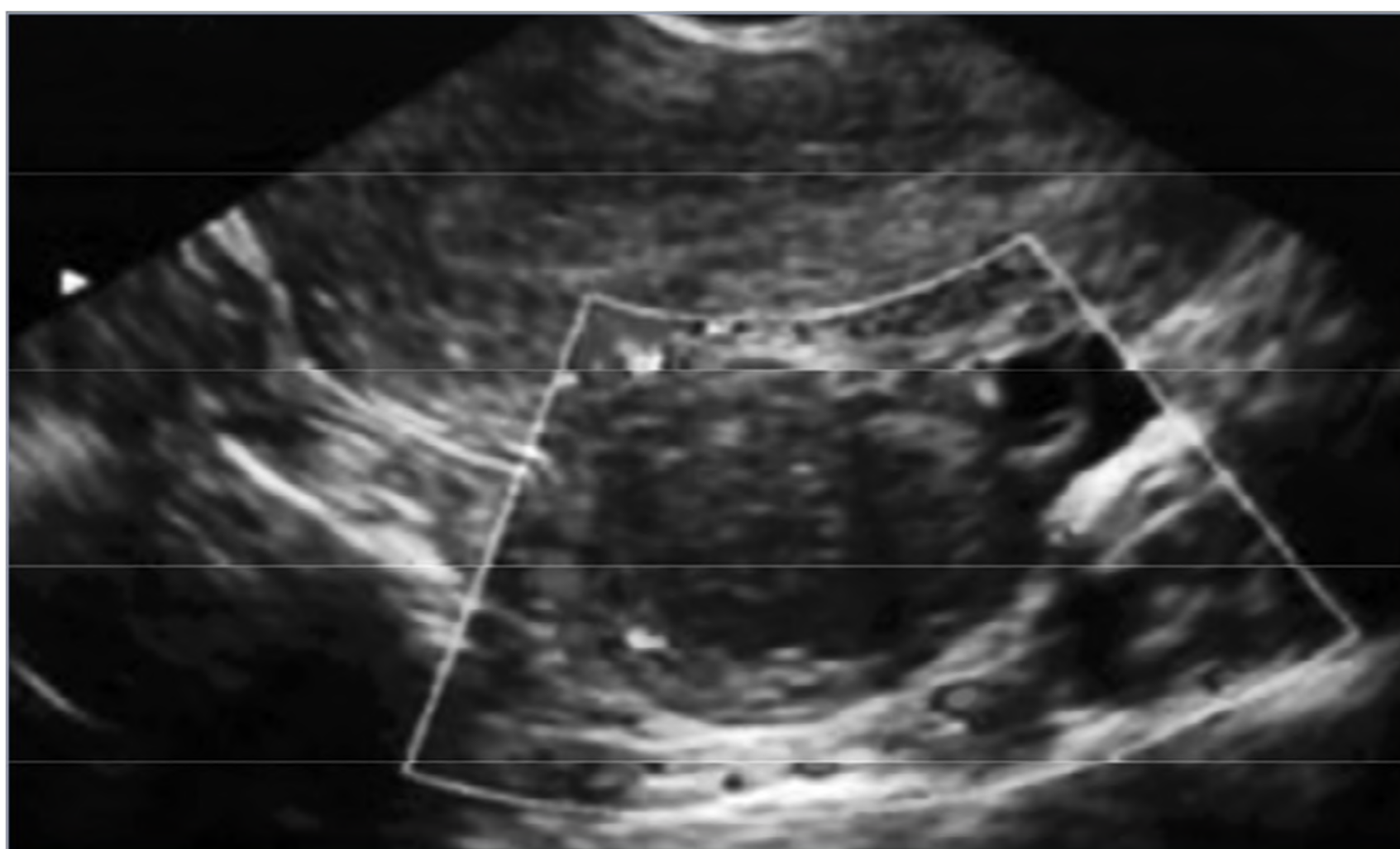




**Figura 5** Aspecto ultrassonográfico de lesão retrocervical.



**Figura 6** Endometrioma de ovário direito.



**Figura 7** USG com Doppler mostrando alta resistência no endometrioma. ∞

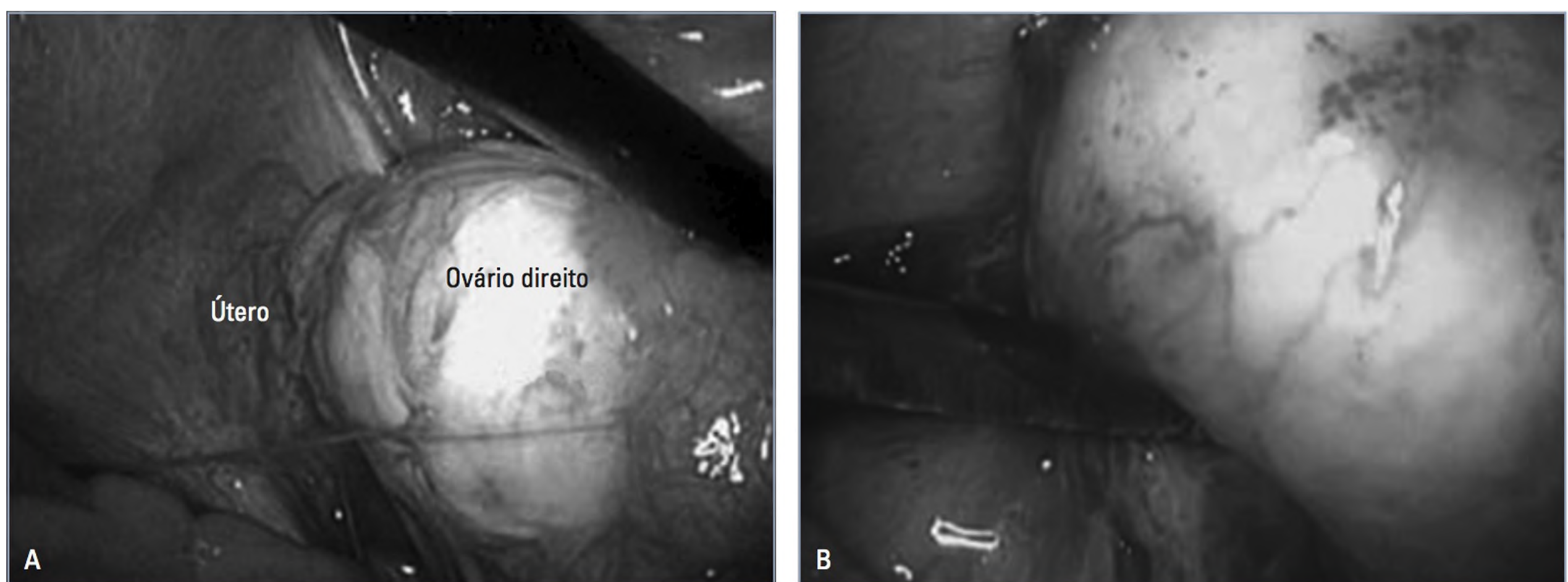


**Diagnóstico etiológico**

- Endometrioma ovariano associado à endometriose profunda retrocervical.
- Cisto anexial a esclarecer.
- Doença inflamatória pélvica aguda (DIPA) com abscesso tubo-ovariano.

**TRATAMENTO**

O tratamento é cirúrgico, por meio de laparoscopia para ooforoplastia direita, com retirada da cápsula do cisto ovariano e exérese de focos de endometriose retrocervical (Figuras 8 e 9).



**Figura 8** Endometrioma em ovário direito. ⚙



**Figura 9** Lesão retrocervical. ⚙



- Resultado anatomopatológico:
  - Cápsula de cisto de ovário direito: Endometriose glandular bem diferenciada.
  - Lesão retrocervical: Endometriose glandular padrão misto.
- Pós-operatório: Paciente recebeu alta no 1º PO, em bom estado geral, sem queixas algicas, com prescrição de anti-inflamatório não hormonal e analgésico por 5 dias e anticoncepcional oral combinado em administração contínua.

## COMENTÁRIOS

A endometriose se caracteriza pela presença de glândula e/ou estroma endometriais fora da cavidade uterina. Localiza-se, principalmente, no peritônio pélvico, nos ovários, nas regiões retrocervical e retossigmoide, na vagina, na bexiga, no ureter, no septo retovaginal e, menos frequentemente, no íleo terminal e no apêndice.

Essa doença acomete cerca de 5 a 10% da população feminina em idade reprodutiva, podendo ser responsável por sintomas, como dismenorreia intensa, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, infertilidade, alterações intestinais cíclicas (dor e/ou sangramento anal cíclico) e alterações urinárias cíclicas (disúria, polaciúria, hematúria), podendo cursar com significativa influência negativa na qualidade de vida dessas mulheres. O acometimento ovariano é comum, chegando a uma prevalência que varia de 17 a 44% nas mulheres portadoras desse agravo.

O pensamento mais simplista para a etiopatogenia do endometrioma ovariano é o de que depósitos superficiais de endometriose localizados no ovário invadiriam o parênquima e cresceriam por acúmulo de descamações cíclicas não extravasadas. Entretanto, alguns autores descrevem a endometriose ovariana como um pseudocisto formado, inicialmente, da aderência do ovário acometido com o folheto posterior do ligamento largo, sendo que a superfície interna do cisto seria revestida por uma delgada camada superficial de tecido endometriode, ao lado do córtex ovariano invaginado, que se estenderia do local aderido.

Ainda de origem incerta, essa proposição não explicaria o aparecimento de endometriomas ovarianos em órgãos que não se encontram fixos ao ligamento largo ou ao paramétrio, fato notado em cerca de 12% das situações.

Com o maior conhecimento da doença, alguns trabalhos começaram a tratar o acometimento ovariano como marcador de maior extensão e gravidade da endometriose. Assim sendo, ao se deparar com uma paciente com sintomas exuberantes e, ao exame de imagem, encontrar apenas um cisto ovariano sugestivo de endometrioma, é recomendável procurar por doença mais profunda.

**Como e quando tratar?**

O tratamento farmacológico é ineficiente e não deve ser recomendado. A simples aspiração e drenagem do cisto, sejam guiadas por métodos de imagem ou via laparoscópica, acarretam altos índices de recorrência, podendo chegar de 80 a 100%. Dessa forma, seu uso para o tratamento de endometrioma ovariano está prescrito nos dias atuais. Uma vez que a principal população afetada pela doença é a de mulheres em idade reprodutiva, prefere-se o tratamento conservador ao radical (anexectomia), sendo a cistectomia via laparoscópica o procedimento de escolha, com a retirada da pseudocápsula. A cirurgia está indicada quando o cisto apresentar diâmetro superior a 4 cm.

**Qual é a melhor conduta pós-operatória?**

Em pacientes sem desejo reprodutivo, o uso do anticoncepcional oral combinado de forma cíclica ou contínua por 24 meses reduz a recorrência quando comparado com grupo de mulheres que não usaram a medicação.

**Endometrioma e infertilidade**

Muito se tem discutido a respeito do que fazer com os endometriomas ovarianos em pacientes com infertilidade. Sabe-se que o endometrioma *per se* reduz as taxas de ovulação. Ademais, a cistectomia pode afetar negativamente a reserva ovariana, e a frequência de dano ovariano após o procedimento cirúrgico pode atingir 13%.

Os resultados ainda são conflitantes, não havendo consenso acerca do uso de medicação ou mesmo de tratamento cirúrgico (cistectomia) prévio à realização de técnicas de reprodução assistida. Dessa forma, a indicação cirúrgica deve se restringir a grandes cistos (> 4 cm), levando-se em consideração sua posição no parênquima ovariano para eventual punção posterior ou para exclusão de qualquer malignidade e para o tratamento de sintomas algícos concomitantes que sejam refratários ao tratamento farmacológico, sendo que os resultados de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoide (FIV/ICSI) em pacientes com abordagem bilateral dos endometriomas são, significativamente, menores quando comparados com o grupo controle.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2009; 24:2183-6.
2. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010; 25:678-82.
3. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11:CD008571.
4. Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:142-8.
5. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:453-6.
6. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8:591-7.
7. ESHRE. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis, 2011. Disponível em: [//guidelines.endometriosis.org/](http://guidelines.endometriosis.org/). Acessado em: 30/09/2011.
8. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24:496-501.
9. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364:1789-99.
10. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93:52-6.
11. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* 2008; 23:1526-30.
12. Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2009; 24:3042-8.

## Questões

### 1. Qual é o diagnóstico correto do caso em questão?

- a. Endometrioma em ovário direito com lesão de endometriose profunda retrocervical.
- b. Tumor ovariano direito.
- c. Doença inflamatória pélvica aguda (DIPA).
- d. Dismenorreia primária.
- e. DIPA com abscesso tubo-ovariano direito.

### 2. Qual é o melhor método diagnóstico para a doença ovariana?

- a. Tomografia computadorizada.
- b. Ecoendoscopia baixa.
- c. Ultrassonografia pélvica.
- d. Ressonância magnética.
- e. Apenas as alternativas c e d estão corretas.

### 3. Qual é a melhor forma de tratamento para os endometriomas ovarianos?

- a. Tratamento hormonal.
- b. Aspiração e drenagem guiadas por USG.
- c. Aspiração e drenagem laparoscópica.
- d. Cistectomia com retirada da pseudocápsula.
- e. Anexectomia.





Luciano Gibran  
Sergio Podgaec  
Maurício Simões Abrão

## IDENTIFICAÇÃO

A.S.S., 28 anos de idade, branca, casada, oficial administrativo, natural e residente em São Paulo, SP.

## ANAMNESE

### Queixa e duração

- Dismenorreia incapacitante (EVA: 10) desde os 15 anos de idade.
- Dor pélvica acíclica há 3 anos com piora no período pré-menstrual (EVA: 6).
- Dispareunia de profundidade (EVA: 8).
- Dor às evacuações cíclicas (disquezia) (EVA: 8).
- Tenta engravidar há 5 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Desde a adolescência, apresenta perda da atividade escolar por causa de cólicas menstruais. Diversas vezes, foi levada ao pronto-socorro para receber medicação endovenosa e sempre recebeu a informação de que a dor referida era “normal”. Além das cólicas, refere sempre ter tido fluxo menstrual intenso. Casou-se aos 23 anos de idade e relata dispareunia de profundidade desde a primeira relação sexual, aos 21 anos. Desde os 22 anos de idade, observa dor às evacuações no período menstrual semelhante a “agulhadas” no ânus e constipação intestinal. Apresenta desejo reprodutivo há 5 anos, desde que se casou; porém, não houve investigação. Em uma das crises de cólica menstrual, foi encaminhada ao HCFMUSP por um ginecologista do pronto-socorro por suspeita de endometriose.



**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Rinite alérgica. Nega cirurgias prévias.

**Antecedentes familiares** Mãe submetida à histerectomia total de abdome aos 44 anos de idade (não sabe o motivo). Avó materna com câncer de intestino (*sic*).

**Antecedentes ginecológicos** Telarca e pubarca aos 12 anos de idade. Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, com intervalo de 26 dias e duração de 5 dias, com fluxo intenso nos 3 primeiros dias.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 21 anos de idade.

**Métodos anticoncepcionais** Usou Microvlar® por 1 ano, antes do casamento, com má adaptação por causa de episódios constantes de cefaleia.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 110 × 80 mmHg.
- Altura: 1,68 m.
- Peso: 82,5 kg.
- IMC: 29,2 kg/m<sup>2</sup>.

### Ginecológico

- Mamas: Ausência de retrações ou abaulamentos. Parênquima normal. Expressão papilar negativa.
- Abdome: NDN.
- Toque: Colo normal anteriorizado. Útero em RVF, de volume normal, com mobilidade reduzida e muito doloroso à mobilização. Abaulamento doloroso em região ane-xial bilateral, de difícil identificação. Presença de nodulação de consistência sólida, firme, dolorosa ao toque, de aproximadamente 3,5 cm, em região retrocervical.
- Especular: Colo epitelizado, conteúdo vaginal fisiológico.

O exame físico (toque vaginal) tem sensibilidade de 72,2% para diagnosticar a presença de endometriose profunda em retossigmoide e 68,3% para endometriose profunda retrocervical.

EXAMES COMPLEMENTARES  
Laboratoriais

Exames	Resultados	Valores de referência
FSH (mUI/mL)	3,4	2,4 a 9,3
LH (mUI/mL)	4,6	2,2 a 6,8
TSH (uU/mL)	3,44	0,4 a 4,5
T4 livre (ng/dL)	0,8	0,7 a 1,5
CA-125 (U/mL) (2º dia do ciclo)	86,4	Inferior a 35

O CA-125 é um método consolidado para o diagnóstico de endometriose; porém, é insatisfatório em casos de doença mínima e leve. Apresenta importante contribuição na doença moderada e severa, principalmente nos casos em que ocorre associação de endometriose ovariana com outros sítios de lesão profunda.

De imagem

Ultrassonografia pélvica transvaginal e transabdominal com Doppler colorido e preparo intestinal (Figuras 1 a 5):

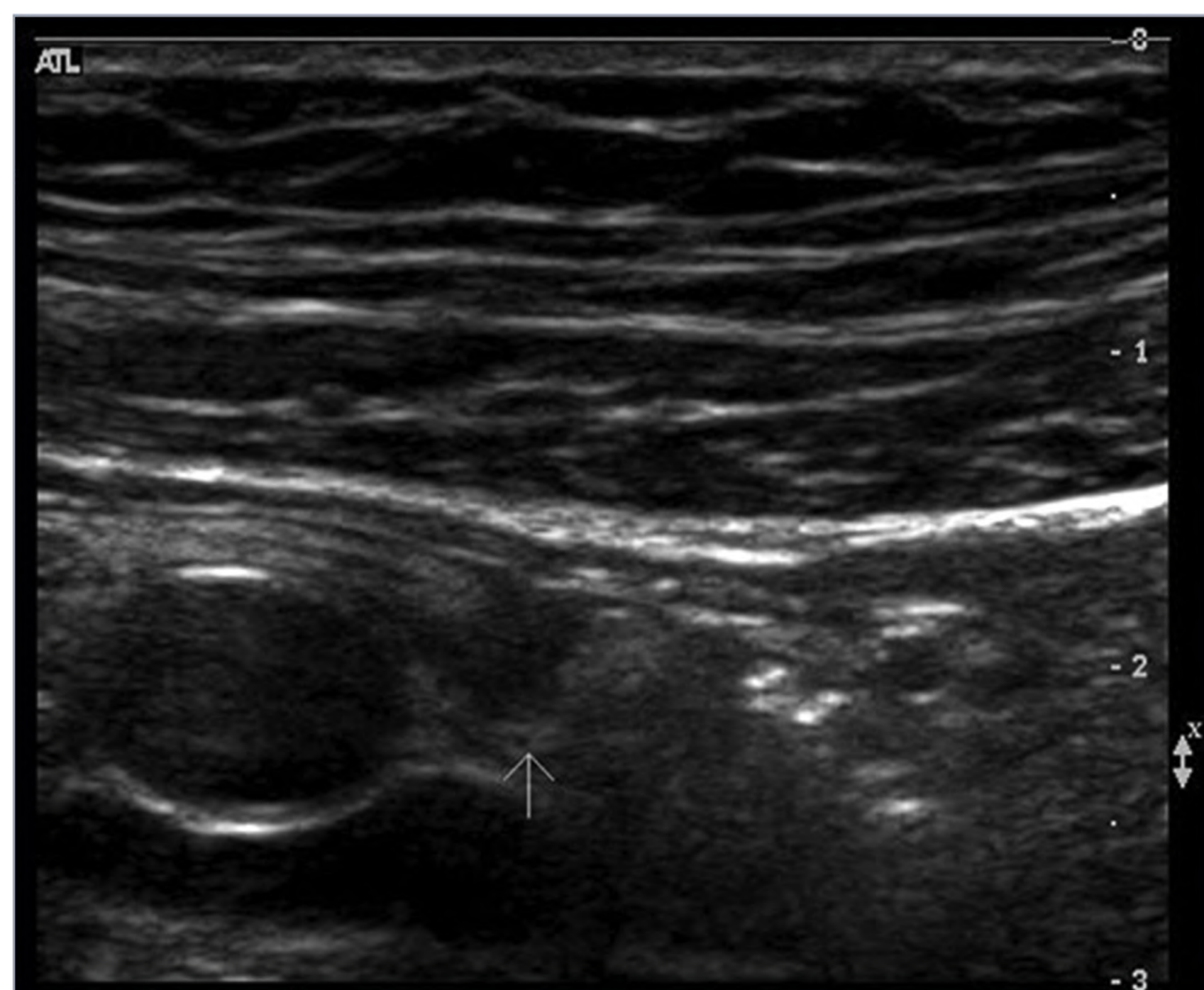
- Útero em AVF, medindo  $6,7 \times 6,1 \times 4,2$  cm (L  $\times$  T  $\times$  AP). Volume de 85 cm<sup>3</sup> com contornos regulares e textura miometrial homogênea. Eco endometrial centrado e com espessura de 1,2 cm.
- Ovário direito com sinais de redução de mobilidade, apresentando cisto de paredes finas, regulares, conteúdo espesso e nível líquido-líquido sedimentado, indicando componente hemático em diferentes fases de decomposição, compatível com endometrioma e medindo  $4,4 \times 3$  cm. Volume de 56 cm<sup>3</sup>.
- Ovário esquerdo com sinais de redução de mobilidade, apresentando cisto de conteúdo espesso com  $2,5 \times 2,3$  cm de medida e volume de 21 cm<sup>3</sup>.
- Formações nodulares irregulares na região retrocervical entre o colo do útero e o reto, a maior medindo  $1,3 \times 1$  cm. Componente predominantemente sólido, hipoecoide, com pequenos focos hiperecoides de permeio, que podem indicar conteúdo hemático.
- Nódulo hipoecoide sólido acolado ao íleo terminal, na FID medindo  $1,2 \times 1$  cm, distando aproximadamente 5 cm da válvula ileocecal.
- Nódulo hipoecoide sólido na ponta do apêndice cecal, medindo  $0,5 \times 0,4$  cm. O restante do apêndice apresenta-se normal.
- Formação hipoecoide sólida acolada à parede anterior do reto com as seguintes características:



- distância da borda anal: 12 cm;
- dimensões:  $3,0 \times 1,0 \times 1,9$  cm;
- camadas comprometidas: Até submucosa;
- circunferência da alça: 38%.

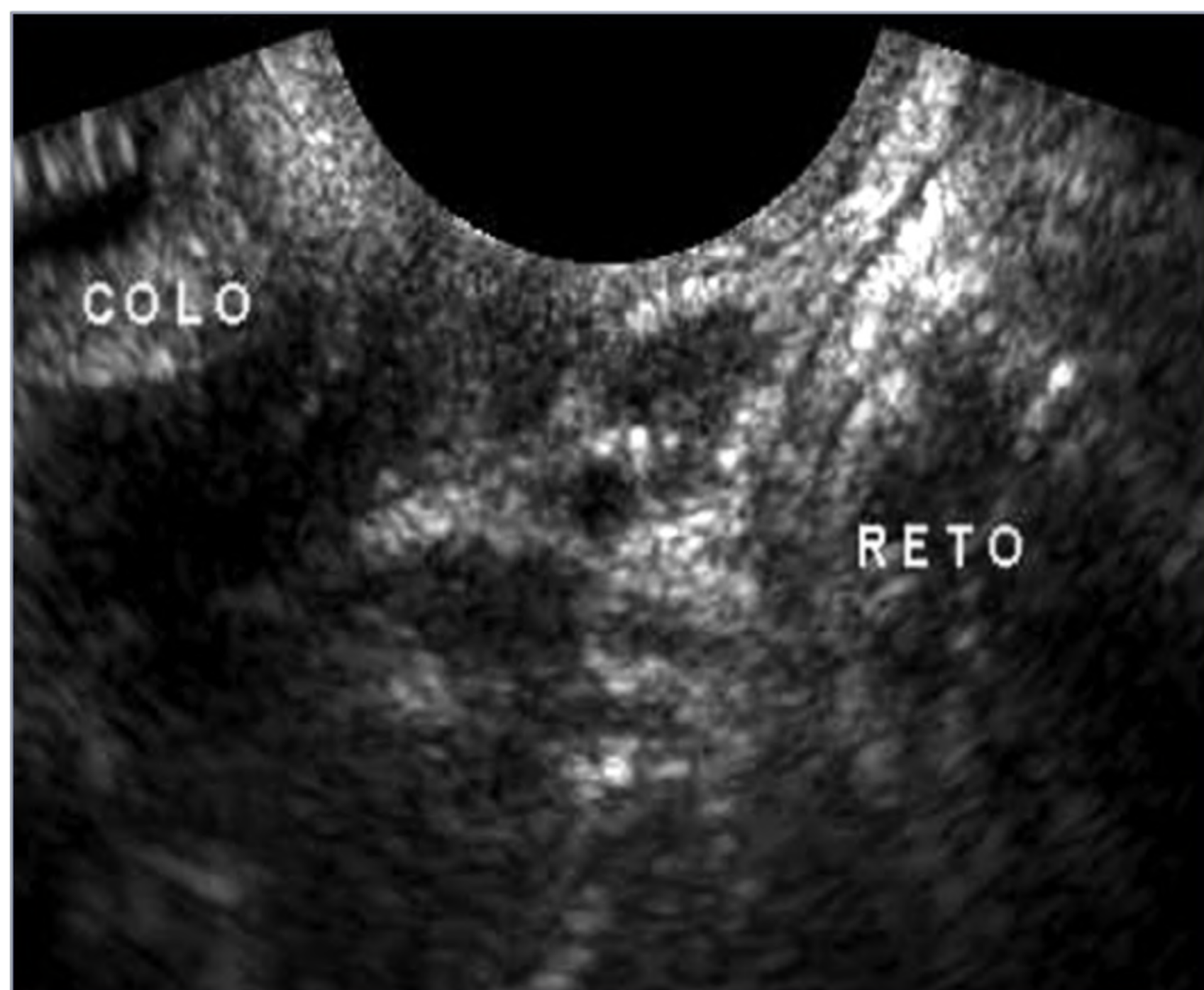


**Figura 1** Endometriose de íleo terminal.



**Figura 2** Endometriose de apêndice.





**Figura 3** Endometriose retrocervical.



**Figura 4** Endometriose de ovário direito.





**Figura 5** Endometriose de sigmoide (ultrassonografia transvaginal).

Há uma ampla variedade de métodos diagnósticos de imagem para endometriose profunda (Quadro 1). O enema opaco, a ecoendoscopia baixa, a ultrassonografia transretal, a ressonância magnética e a ultrassonografia transvaginal são métodos adequados e com acurácias variáveis, de acordo com o sítio específico de lesão. Dentre os métodos mencionados, a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética são os mais utilizados e os que apresentam uma avaliação abrangente dos sítios mais comuns da doença. A ultrassonografia transvaginal, realizada comumente com preparo intestinal, é considerada o método de escolha por sua grande disponibilidade, baixo custo, capacidade de diagnosticar focos de endometriose profunda em diferentes locais de acometimento e alta acurácia; porém, é dependente de protocolos e profissionais especializados.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintromico

- Síndrome da dor pélvica crônica (dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia, disquezia).
- Infertilidade primária.

### Diagnóstico etiológico

- Endometriose profunda (comprometimento de ovários, peritônio pélvico, retossigmoide, apêndice e íleo).

**Quadro 1** Critérios diagnósticos de endometriose profunda

<b>Diretrizes para acompanhamento clínico – Manual prático</b>
The American College of Obstetrician and Gynecologists (Acog) – Julho de 2010
O diagnóstico definitivo da endometriose pode ser feito apenas por meio de avaliação histológica das lesões removidas na cirurgia
O aspecto histológico consiste em presença de glândulas endometriais e/ou estroma e de quantidades variadas de inflamação e fibrose
A ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética têm alta acurácia para avaliação das lesões ovarianas. Em casos de dúvida no exame ultrassonográfico, a ressonância pode auxiliar na caracterização do conteúdo da lesão ovariana
A ultrassonografia transvaginal é a técnica de escolha para detectar endometriose profunda de reto e septo retovaginal
O preparo intestinal pode auxiliar a ultrassonografia transvaginal no diagnóstico de endometriose profunda de intestino
A utilidade clínica da medição de CA-125 como marcador de diagnóstico para endometriose é limitada.

**TRATAMENTO**

- O tratamento instituído foi o cirúrgico por meio de laparoscopia. Achados laparoscópicos:
- Aderências fibrosas entre cólon sigmoide, mesossigmoide, ligamento infundíbulo-pélvico esquerdo, parede abdominal esquerda, útero e anexos, que cursam com bloqueio pélvico completo, compatíveis com endometriose.
  - Endometriose ovariana profunda (endometrioma) bilateralmente, cistos de conteúdo “achocolatado” com 5 cm à direita e 2 cm à esquerda.
  - Endometriose peritoneal em fossas ováricas bilateralmente.
  - Endometriose retroperitoneal infiltrativa em regiões retrocervical (tórus uterino) e ligamentos uterossacros.
  - Endometriose de serosa uterina, lesão em “manto” em superfície posterior.
  - Endometriose de retossigmoide, nódulo de 3,5 cm, infiltrando até a camada submucosa, situado a cerca de 12 cm da borda anal.
  - Endometriose de apêndice cecal.
  - Endometriose de íleo terminal, nódulo de 1,5 cm, infiltrando a camada muscular.

**ESTADIAMENTO ASRM: IV**

Procedimentos realizados:

- Lise de aderências (Figura 6).
- Ureterólise bilateral.
- Excisão radical de todas as lesões peritoneais detectáveis.



- Metroplastia laparoscópica para retirada de “manto” endometriótico posterior (Figura 7).
- Ooforoplastia bilateral com ressecção total de cápsula de endometrioma, ráfia de ovários e pexia temporária.
- Retossigmoidectomia laparoscópica para ressecção segmentar e anastomose término-terminal com uso de grampeadores mecânicos.
- Apendicectomia laparoscópica (Figura 8).
- Enterectomia laparoscópica para ressecção segmentar de íleo e anastomose término-terminal por meio de sutura manual (Figura 9).
- Neuropreservação pélvica meticulosa.
- Cromotubagem positiva bilateral (tubas uterinas com aspecto normal bilateralmente).
- Colocação de dreno de Blake n. 19.

O tempo cirúrgico foi de 190 minutos, com perda sanguínea de 120 mL e sem intercorrências. A permanência hospitalar foi de 4 dias e a paciente recebeu alta médica em bom estado geral, com recomendação para retorno ao ambulatório após 3 dias.

## RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA

### Retossigmoide

- Endometriose estromal e glandular de padrão misto.
- Tamanho:  $3,1 \times 1,2 \times 2,1$  cm.
- Nível de comprometimento da parede: Submucosa.
- Porcentagem de comprometimento da circunferência intestinal: 40,4%.
- Margens de ressecção: Livres de lesão.

### Íleo

- Endometriose estromal e glandular de padrão misto.
- Tamanho:  $1,5 \times 1,3 \times 0,9$  cm.
- Nível de comprometimento da parede: Submucosa.
- Porcentagem de comprometimento da circunferência intestinal: 25%.
- Margens de ressecção: Livres de lesão.

**Lesão retrocervical** Endometriose estromal e glandular de padrão misto.

**Apêndice cecal** Endometriose estromal e glandular pouco diferenciada.

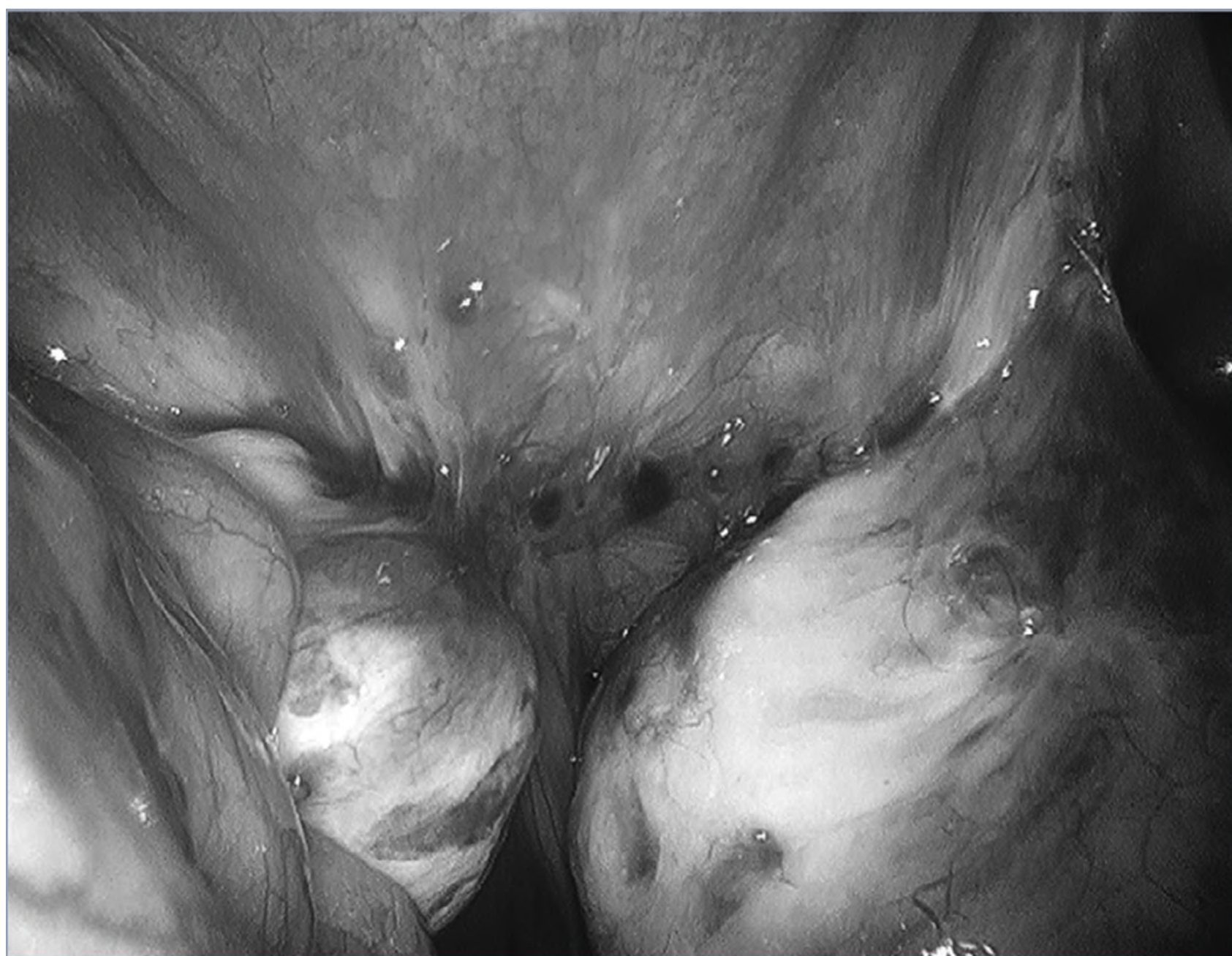
**Ovário direito** Endometriose estromal e glandular de padrão misto.

**Ovário esquerdo** Endometriose estromal e glandular de padrão misto.



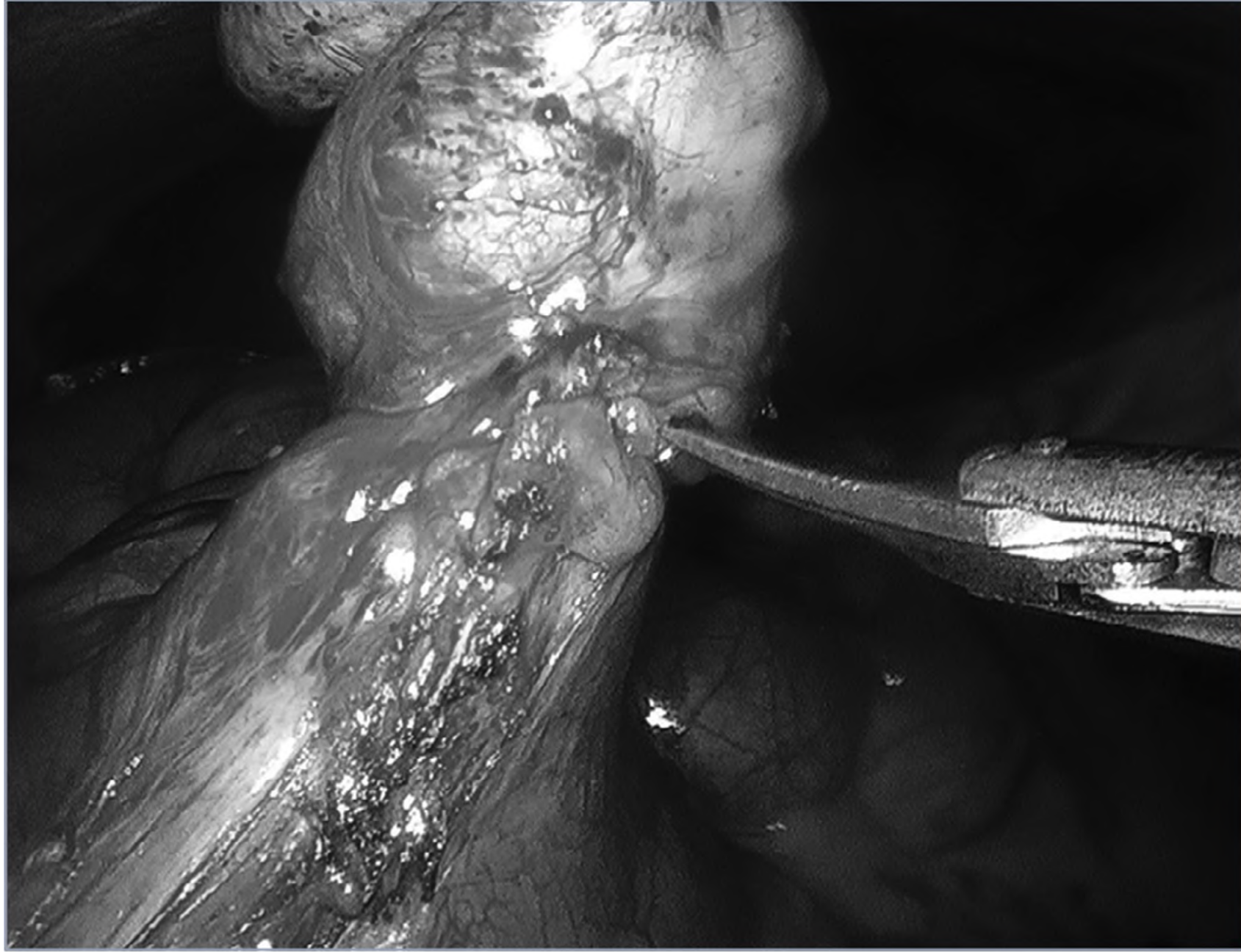


**Figura 6** Útero e ovários (bloqueio pélvico). ㊟



**Figura 7** Manto retrocervical. ㊟





**Figura 8** Endometriose de apêndice. 9



**Figura 9** Segmento de intestino pós-resssecção. 9



## VISITAS

- 1º retorno (7º dia de pós-operatório): Paciente em bom estado geral. Remoção do dreno, que apresentava débito seroso de 20 mL.
- 2º retorno (14º dia de pós-operatório): Paciente sem queixas algicas, referindo aumento da frequência evacuatória (3 a 4 vezes ao dia) e função urinária normal.
- 3º retorno (28º dia de pós-operatório): Paciente refere menstruação com fluxo intenso, porém, com duração de 3 dias e dismenorreia moderada apenas no 20º dia do ciclo (EVA: 6). Mantém frequência evacuatória aumentada (2 vezes ao dia). Prescrito anti-inflamatório não hormonal para cólicas menstruais e ácido fólico 5 mg. Liberada para tentativa de gravidez espontânea.
- 4º retorno (90º dia de pós-operatório): Paciente sem queixas, refere melhora acentuada em relação à cólica menstrual (90%), melhora total das queixas de dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade e disquezia cíclica (100%).
- 5º retorno (180º dia de pós-operatório): Paciente em bom estado geral, informa atraso menstrual. Submetida a beta-hCG com resultado positivo. Encaminhada para pré-natal.

## DISCUSSÃO

Endometriose é uma afecção ginecológica que ocorre em 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de 38% em mulheres inférteis e de 71 a 87% em mulheres com dor pélvica crônica.

A patogênese da endometriose é complexa. Ainda é aceita como principal teoria o implante de glândula e estroma endometrial em peritônio oriundos da menstruação retrógrada. Outras teorias, como o transporte hematogênico ou linfático, células-tronco de medula óssea e a metaplasia celômica, devem explicar algumas circunstâncias clínicas.

Embora a doença apresente manifestações clínicas específicas, o tempo que leva do início dos sintomas para o diagnóstico definitivo permanece longo, atingindo a média de 7 anos, sendo as mulheres mais jovens (< ou = a 19 anos de idade), com atraso de 12,1 anos, e as mulheres acima de 30 anos de idade, com atraso de 3,3 anos. Em relação às manifestações clínicas, o atraso do diagnóstico a partir do início dos sintomas para mulheres com queixa de infertilidade foi de 4 anos e àquelas com quadro de dor pélvica apresentaram atraso de 7,4 anos.

A endometriose, quando envolve órgãos específicos, resulta em dor ou disfunção fisiológica, como tenesmo perimenstrual, diarreia ou constipação, cólicas, disquezia e enterorragia cíclica em casos de endometriose intestinal e disúria e hematúria em casos de envolvimento da bexiga. Os sintomas de dor em intestino ou em bexiga podem ocorrer mesmo que não haja lesões afetando diretamente esses órgãos. Nem sempre a dor referida está diretamente associada ao estágio da doença, mas há uma associação evidente da sintomatologia dolorosa a lesões endometrióticas profundas e os sintomas mais frequentes são a dispareunia de profundidade e a dor às evacuações cíclicas.



Dentre as lesões endometrióticas profundas, o endometrioma ovariano é a mais comumente diagnosticada por ultrassonografia transvaginal. Na presença do endometrioma ovariano, o ginecologista deve aprofundar a investigação em busca de lesões endometrióticas profundas, uma vez que, excepcionalmente (1,06%), o endometrioma se apresentará como lesão isolada. A presença do endometrioma ovariano é, portanto, um marcador para endometriose profunda, indicando maior severidade e multiplicidade de lesões.

O tratamento da endometriose profunda é cirúrgico, visando à remoção das lesões endometrióticas em sua totalidade, independentemente do local acometido. Ressecções de cápsulas de endometriomas ovarianos, de lesões retrocervicais, vaginais, de cistectomias parciais, de retossigmoidectomias segmentares ou discoides são opções terapêuticas e o resultado depende da experiência da equipe cirúrgica. Entre as principais complicações, estão a diminuição de reserva ovariana, as lesões iatrogênicas urológicas e intestinais, como fístulas e estenoses, e as lesões neurológicas com comprometimento funcional. Embora o tratamento cirúrgico da endometriose profunda seja indicado para os casos de dor pélvica, está comprovada sua contribuição em casos de infertilidade.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abrão MS, Dias JA Jr, Rodini GP, Podgaec S, Bassi MA, Averbach M. Endometriosis at several sites, cyclic bowel symptoms, and the likelihood of the appendix being affected. *Fertil Steril* 2010; 94(3):1099-101.
2. Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22:3092-97.
3. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003; 18(4):756-9.
4. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:453-7.
5. Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):394-400.
6. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:719-26.
7. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104(2):156-60.

8. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-65.
9. Patrelli TS, Berretta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A et al. CA-125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships with anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. *Fertil Steril* 2011; 95(1):393-6.
10. Redwine DB. Ovarian endometriosis, a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; 72:310-5.
11. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:106-15.
12. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frasca C et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15:695-9.
13. Stepniewska A, Pomini P, Scioscia M, Mereu L, Ruffo G, Mineli L. Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(5):602-9.
14. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009; 24:254-69.



## Questões

**1. Qual é o principal sintoma associado à endometriose intestinal?**

- a. Dor pélvica cíclica.
- b. Dismenorreia.
- c. Dispareunia.
- d. Infertilidade.
- e. Disúria.

**2. Na suspeita de endometriose profunda, qual é o melhor método diagnóstico?**

- a. Enema opaco.
- b. Tomografia computadorizada de pelve.
- c. Ressonância magnética de pelve.
- d. Ultrassonografia transvaginal e transabdominal com Doppler colorido e preparo intestinal.
- e. Ecoendoscopia baixa.

**3. Diante do diagnóstico de endometriose profunda com comprometimento intestinal em paciente sintomática (dor e infertilidade), qual é a melhor opção terapêutica?**

- a. Anti-inflamatório não hormonal.
- b. Anticoncepcional hormonal oral.
- c. Análogo de GnRH.
- d. Tratamento cirúrgico com ressecção total de focos de endometriose.
- e. Fertilização *in vitro*.





José Alcione Macedo Almeida

Daniella De Grande Curi

Cezar Noboru Matsuzaki

José Maria Soares Júnior

## IDENTIFICAÇÃO

L.A.F., 3 anos e 9 meses de idade (data de nascimento 30/3/1995), branca, natural e residente em São Paulo, SP. A data da primeira consulta foi em 1/12/1998.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Crescimento das mamas com 1 ano e 8 meses de idade e sangramento genital nos 8 meses anteriores à consulta.

**História pregressa da moléstia atual** A avó referiu que a paciente apresentava desenvolvimento progressivo das mamas desde 1 ano e 8 meses de idade e, há 8 meses, teve o primeiro episódio de sangramento genital, que se repetiu por várias vezes.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Não há dados que complementem a história da paciente.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal a termo, sem complicações, pesando 2,630 kg e medindo 41,5 cm.

**Desenvolvimento psicomotor** Andou com 1 ano e 6 meses e falou com 1 ano e 4 meses de idade.

**Antecedentes familiares** Criança criada pela avó paterna, que não sabe informar sobre a puberdade da mãe da paciente. Não conhece casos semelhantes na família.

**Antecedentes ginecológicos** Não há dados complementares à HPMA.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, mucosas coradas, acianóticas e anictéricas. As orelhas e a implantação do cabelo eram normais. Não foram identificadas manchas no tegumento. A tireoide não era palpável.
- Altura: 1,07 m.
- Peso: 16,3 kg.

### Ginecológico

- Mamas: Desenvolvimento simétrico, em estágio II de Tanner (Figura 1). Sem anomalias à inspeção e à palpação.
- Abdome: Plano, flácido, sem abaulamento, massas palpáveis ou visceromegalias.
- OGE: Pelos pubianos em estágio II de Tanner; clitóris e formações labiais e vestibulares normais (Figura 2), com hímen íntegro; orifício circular normal. Não foram observados sangramento ou outro conteúdo fluido saindo pela vagina durante o exame.

## DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

- Puberdade precoce.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica*

Radiografia de mãos e punhos para determinação da idade óssea.

## RETORNO I (20/7/1999)

Paciente com 4 anos e 4 meses de idade. Não retornou na data agendada, por problemas de doença na família. A avó informou que teve alguns episódios de sangramento genital e o tamanho das mamas estava aumentado. Ao exame físico, apresentou peso de 19,8 kg; 1,10 m de altura e mucosas normocoradas. As mamas eram assimétricas (esquerda maior do que a direita), mas ambas no estágio III de Tanner. Os pelos pubianos apresentavam-se no estágio III de Tanner, sem anomalias no clitóris e nas formações labiais.





**Figura 1** Exame de mamas. 9



**Figura 2** Exame do genital externo. Notar a pilificação. 9

Exames complementares

Os resultados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais da paciente

Exame	Resultado	Valores de referência
LH imunofluorimétrico (UI/L)	< 0,6	Meninas pré-púberes < 0,6
FSH imunofluorimétrico (UI/L)	1,7	1 a 3,1
Estradiol imunofluorimétrico (pg/mL)	<13	Meninas pré-púberes até 24
Testosterona fluoroimunoensaio (ng/dL)	< 14	< 14 a 80
GH imunofluorimétrico (ng/mL)	0,5	80% dos indivíduos < 5
Deidroepiandrosterona radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 0,2	0,8 a 10,5
SDHEA radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 50	100 a 600
Androstenediona radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 0,1	0,2 a 3,1
TSH imunofluorimétrico (uU/mL)	0,72	0,5 a 4,2
T4 imunofluorimétrico (ug/dL)	11,4	5 a 12 anos de idade: 6,4 a 12,0
T4 livre imunofluorimétrico (ng/dL)	1,3	0,60 a 1,54
T3 imunofluorimétrico (ng/dL)	180	
Insulina por radioimunoensaio (uUI/mL)	< 5	

Ultrassonografia pélvica transabdominal (9/2/1999): Útero de forma e contornos normais, medindo 42 × 21 × 10 mm, com volume de 5 cm³; ecotextura característica; cavidade virtual. Ovário direito em localização habitual, medindo 17 × 13 × 0,7 mm e volume de 0,9 cm³. Ovário esquerdo medindo 30 × 15 × 13 mm e volume de 3,4 cm³ com imagem cística regular, medindo 13 mm no seu maior eixo.

Radiografia de mãos e punhos (8/3/1999): Idade óssea compatível com 5 anos e 9 meses (idade cronológica 3 anos e 11 meses).

Diagnóstico etiológico

- Puberdade precoce central.
- Foram afastadas causas de puberdade precoce periférica.

Conduta

Prescreveu-se triptorelina, na dose de 3,75 mg, intramuscular, a cada 28 dias, até retorno em 4 meses. Solicitou-se ressonância magnética do crânio.



RETORNO II (17/1/2000)

Paciente com 4 anos e 10 meses de idade. Novamente, não compareceu à consulta na data agendada. A responsável pela criança informou que a mesma tomou as injeções (recebidas no Posto de Saúde) de forma irregular, não obedecendo ao “dia certo”. Durante esse período, teve sangramento genital em pequena quantidade, não sabendo relatar quantas vezes ou as datas em que ocorreram. Não fez os exames solicitados na última consulta. Ao exame físico, estava em bom estado geral, com peso de 20,8 kg e altura de 1,15 m. Mucosas sem alterações. As mamas eram simétricas, ambas no estágio III da escala de Tanner (Figura 3). A região pudenda apresentava pelos pubianos no estágio III de Tanner (Figura 4). Clitóris e formações labiais normais.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os resultados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Exames realizados em outubro de 1999

Exames	Resultado	Valores de referência
Ressonância magnética	Não fez	.
Radiografia de punho (idade cronológica: 4 anos e 7 meses)	Idade óssea compatível com 5 anos e 9 meses	
Estradiol imunofluorimétrico (pg/mL)	< 13	Até 34
FSH(imunofluorimétrico (UI/L)	< 1,0	
LH imunofluorimétrico (UI/L)	< 0,6	< 0,6 a 1,3
PRL imunofluorimétrico (ng/mL)	3,3	2,5 a 14,5
T4 imunofluorimétrico (ng/dL)	12,0	6,4 a 12,0
T4 livre imunofluorimétrico (ng/dL)	1,2	0,60 a 1,54
TSH imunofluorimétrico (uU/mL)	0,71	0,5 a 4,2
17-hidroxiprogesterona radioimunoensaio iodado (ng/mL)	0,4	< 0,1 a 1,5
Androstenediona radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 0,1	0,2 a 3,1
SDHEA radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 100	100 a 600
DHEA radioimunoensaio iodado (ng/mL)	0,3	0,8 a 10,5
Teste do LHRH imunofluorimétrico (UI/L)	Pico máximo aos 90': LH < 0,6	< 0,96 a 6,9
FSH (UI/L)	2,1	6,0 a 24,5
Cortisol sérico fluorimétrico (ng/dL)	11,5	Normal
Testosterona fluorimunoensaio (ng/dL)	< 14	Normal



**Figura 3** Exame mamário. ㉔



**Figura 4** Pilificação em vulva. ㉔



A conduta foi manter triptorelina (3,75 mg, IM) a cada 28 dias. Foram solicitados radiografia de mãos e punhos para verificar a idade óssea, exames hormonais e o retorno da paciente após 4 meses.

RETORNO III (5/3/2001)

Paciente com 5 anos e 11 meses de idade. Novamente, a avó da criança justificou o longo tempo sem retorno à consulta por problemas familiares. Informou que consultou um médico próximo de sua residência e retirou medicação no posto do Sistema Único de Saúde (SUS). A criança não menstruou mais e acha que as mamas diminuíram de volume.

- Exame físico: Bom estado geral; peso 26 kg; altura 1,24 m; mucosas coradas.
- OGE: Pelos pubianos em estágio III de Tanner; clitóris e formações labiais normais.

Exames complementares

Não realizou radiografia de mãos e punhos para idade óssea. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Exames realizados em abril de 2001

Exames	Resultado	Valores de referência
Androstenediona (ng/mL)	0,4	
SDHEA radioimunoensaio iodado (ng/mL)	< 36,8	22 a 2.845
Estradiol fluorimétrico (pg/mL)	79,9	pré-púberes: até 24
FSH imunofluorimétrico (UI/L)	< 1,0	pré-púberes: 1,0 a 3,1
LH imunofluorimétrico (UI/L)	< 0,6	< 0,6 a 1,3
PRL imunofluorimétrico (ng/mL)	7,7	2,5 a 14,5
Testosterona fluorimunoensaio (ng/dL)	< 14	Até 86 em fase folicular
T4 imunofluorimétrico (mcg/dL)	8,2	3 a 12 anos: 6,4 a 13,3
T4 livre imunofluorimétrico (ng/dL)	0,7	0,60 a 1,54
TSH imunofluorimétrico (uU/mL)	0,61	0,5 a 4,2
Glicemia (mg/dL)	79	
Hemograma		
Eritrócitos (milhões/mm³)	4	
Hemoglobina (g/dL)	11,7	
Hematócrito (%)	34,9	
Leucócitos (mil/mm³)	6,4 com fórmula normal	
Plaquetas (mm³)	280.000	

**Conduta**

Leuprolida 3,75 mg (disponível no HC), a cada 28 dias, e retorno em 4 meses.

**RETORNO IV (13/8/2002)**

Criança com 7 anos e 4 meses de idade. Referiu cefaleia importante. Desde dezembro de 2001 sem medicação, porque seu avô teve AVC e a avó não pôde chegar cedo ao Hospital das Clínicas. Menstruou durante 15 dias no início de julho e 5 dias no início de agosto, com cefaleia.

- Bom estado geral; peso 32 kg; altura 1,37 m; acianótica; anictérica; mucosas coradas.
- Mamas: Simétricas, estágio III da escala de Tanner.
- OGE: pelos em estágio III na escala de Tanner.

**Conduta**

Solicitadas ressonância magnética do crânio e radiografia de mãos e punhos para avaliar a idade óssea. Prescrito leuprorrelina 3,75 mg, IM, a cada 28 dias.

**RETORNO V (20/11/2002)**

- Ressonância magnética do crânio normal. Não fez a radiografia de mãos e punhos.
- Tomou o agonista do GnRH. Menstruou em setembro, por 3 dias.

**Conduta**

Manteve-se leuprorrelina a cada 28 dias. Solicitada radiografia de mãos e punhos.

**RETORNO VI (29/5/2003)**

Paciente com 8 anos e 2 meses de idade. Continuava menstruando irregularmente. Não fez a radiografia.

- Ultrassonografia pélvica: Útero com volume de 15 cm<sup>3</sup>, eco endometrial 2,9 mm. Ovário direito com volume de 13,6 cm<sup>3</sup> e ovário esquerdo com volume de 7,0 cm<sup>3</sup>, ambos com vários cistos foliculares.
- Estradiol 41,90 pg/mL, FSH indetectável e LH 0,10 UI/L.
- Peso: 40 kg; altura: 1,41 m.

**Conduta**

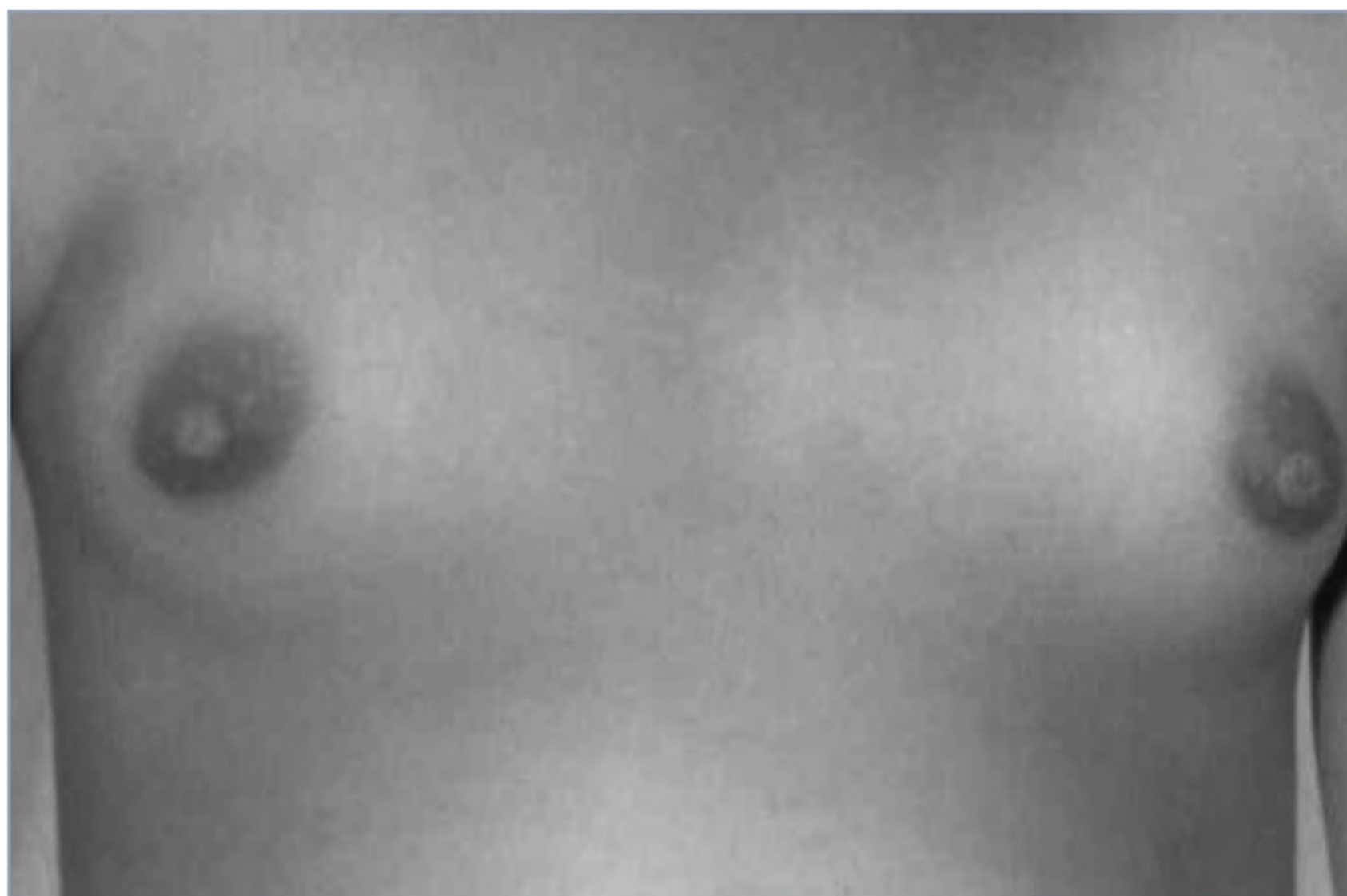
Optou-se por aumentar a dose de leuprolida, diminuindo o intervalo; por isso ministrou-se leuprolida 3,75 mg, a cada 15 dias. Solicitada radiografia para idade óssea.

**RETORNO VII (2/9/2005)**

Paciente com 10 anos e 5 meses de idade. Usava leuprorrelina irregularmente e menstruava também de forma irregular. Idade óssea em 21/7/2005 compatível com 14 anos de idade.

- Peso: 47 kg; altura: 1,49 m. Mamas estágio IV da escala de Tanner (Figura 5).
- OGE: Mucosa do introito vaginal com sinais de estrogenização (Figura 6).





**Figura 5** Exame das mamas. ㊟



**Figura 6** Introito genital. ㊟

**Conduta**

Suspender medicação. Orientação quanto aos ciclos menstruais.

**RETORNO VIII (10/7/2007)**

Paciente com 12 anos e 3 meses de idade, menstruando regularmente. Peso: 48 kg; altura: 1,52 m. Mamas e pelos pubianos estágio IV da escala de Tanner.

**COMENTÁRIOS**

A puberdade precoce de origem central (verdadeira ou dependente do GnRH) é a principal causa de puberdade precoce, responsável por mais de 90% dos casos. O diagnóstico é eminentemente clínico, com a identificação dos caracteres sexuais primários e afastando as causas de origem periférica. No caso clínico, observa-se que, após 7 meses, houve progressão do estágio de Tanner-Marshall, passando de II para III, o que indica elevação dos níveis de esteroides sexuais séricos, pois o tecido mamário extremamente é sensível à ação do estrogênio. A pilificação púbica em estágio III também é considerada ação dos esteroides sexuais (estrogênio e testosterona), e caracteriza-se por pelos pigmentados, mais grossos, localizados nos grandes lábios e na região púbica, em pequena quantidade.

Neste caso clínico, deve-se ressaltar que a manifestação clínica ocorreu muito cedo, desde a idade de 1 ano e 8 meses. Dessa forma, as alterações do sistema nervoso central, que determinam a puberdade precoce, são frequentes e, por essa razão, a solicitação da ressonância magnética é importante, mesmo sem sinais neurológicos ao exame físico. Infelizmente, não foi possível a realização desse exame por problemas pessoais. Contudo, acompanhou-se seu desenvolvimento no ambulatório.

Outro ponto que deve ser salientado é que nem sempre a determinação hormonal corresponde com o quadro clínico. Convém mencionar que os níveis de LH sérico eram inferiores a 0,6 mUI/mL e a determinação de estrogênio sérico foi menor do que 13 pg/mL. Sabe-se que o LH é liberado em pulsos pela hipófise; portanto, a coleta poderia ter coincidido com o nadir da concentração sérica desse hormônio. Por essa razão, uma nova coleta ou a realização do teste estimulatório da hipófise pelo GnRH poderia ser indicado. A baixa concentração de estrogênio não se correlaciona com o exame físico, pois a paciente teve progressão do estágio de Tanner-Marshall, inclusive com episódio de sangramento transvaginal. Assim, as dosagens de estradiol deveriam ser bem mais altas. É importante ressaltar que a única determinação que poderia estar correlacionada com o Tanner-Marshall era a da terceira visita (79 pg/mL), quando a menina tinha 5 anos e 11 meses. Esse dado também sugere que o emprego do análogo do GnRH foi irregular ou a dose estava inadequada para a paciente. O diagnóstico final de puberdade precoce central foi concluído quando foram eliminadas as outras possibilidades de puberdade precoce periférica, com os exames solicitados (TSH, T4 livre, testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17-hidroxiprogesterona e ultrassonografia pélvica).



Finalmente, a paciente cresceu aproximadamente 45 cm com o uso de agonista do GnRH. Não foi possível ter acesso aos dados dos pais para avaliar seu potencial genético, mas seu desenvolvimento foi muito satisfatório. A decisão de interrupção do tratamento foi baseada no emprego irregular do análogo de GnRH, que determinou a progressão dos caracteres sexuais, bem como o fechamento da cartilagem de crescimento pela radiografia de mão e punho da menina. Caso contrário, poderia-se ainda prosseguir com a terapia. Outro fato importante é que a paciente ainda teve crescimento adicional após o término do tratamento, menstruando normalmente, mostrando que a terapia com análogos de GnRH não trouxe nenhum fator negativo para o seu sistema reprodutor.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(4):975-83.
2. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70(2):116-8.
3. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohec MBF, Thirone AC et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3539-44.
4. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4338-42.
5. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52(1):18-31.
6. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10(2):135-47.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997; 99(4):505-12.
8. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995; 67(5):739-53.
9. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF Jr, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA et al. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(1):3-9.
10. Marcondes E. Idade óssea em pediatria. *Pediatr (S. Paulo)* 1980; (2):297-311.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Childh* 1969; (44):291-303.

12. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997; 131(4):618-21.
13. Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 (Suppl 1):182-7.
14. Pathomvanich A, Merke D, Chrousos GP. Early puberty: a cautionary tale. *Pediatrics* 2000; 105:115-6.
15. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116(6):1323-8.

## Questões

**1. Menina de 10 anos de idade procurou assistência médica por corrimento genital há 3 meses. A mãe refere que os seios e os pelos pubianos começaram a se desenvolver há 12 meses. Informa, ainda, sua preocupação com a roupa íntima da menina, que contém substância mucoide, amarelada, há 3 meses. Nega outra alteração. Ao exame ginecológico, não foi evidenciada afecção nos órgãos genitais externos. Qual seria a melhor conduta?**

- a. Ministração de progestagênio isolado devido à puberdade precoce periférica.
- b. Ministração de antibioticoterapia por 1 mês, devido à vulvovaginite.
- c. Ministrar análogo de GnRH devido à puberdade precoce central.
- d. Orientar a mãe e a menina de que esse corrimento é fisiológico e a primeira menstruação estaria muito próxima.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Qual seria a forma de avaliar o aparecimento da puberdade precoce?**

- a. Critérios de Blatt-Kupperman.
- b. Critérios de Tanner-Marshall.
- c. Critérios de Ferriman-Gallwey.
- d. Critérios de Schiller.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Qual é o principal tratamento para puberdade precoce de origem central?**

- a. Uso de agonista do GnRH.
- b. Uso de progestagênios.
- c. Uso de contraceptivo hormonal combinado.
- d. Uso de antiandrogênios.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



José Maria Soares Júnior  
Cezar Noboru Matsuzaki  
Maria Cândida Pinheiro Baracat  
Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

E.T.S., 16 anos de idade, branca, solteira, nascida e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Nunca menstruou.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente diz nunca ter menstruado. Informa, ainda, o aparecimento de pelos pubianos e o desenvolvimento dos seios há 1 ano. Relata, também, corrimento genital mucoide há 2 meses.

**Antecedentes pessoais** Teve as doenças próprias da infância, sem complicações. Sem outras doenças das quais tenha conhecimento.

**Antecedentes familiares** A mãe teve a primeira menstruação aos 15 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Nunca menstruou.

**Antecedentes sexuais** Primeira relação há 6 meses.

**Antecedentes obstétricos** Nulípara.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- PA: 110 × 70 mmHg.
- Sistema cardiovascular: Bulhas normofonéticas, rítmicas.
- Sistema respiratório: Sem ruídos adventícios.
- Abdome: Sem hérnias, massa palpável ou visceromegalias.
- Membros inferiores: Sem anormalidades.
- Sistema tegumentar: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Pendentes, sem abaulamentos e/ou retrações, palpação sem nodulações ou espessamentos. Parênquima mamário normal. Expressão mamária bilateral negativa. Estádio de Tanner-Marshall: M4.
- Vulva: Pilificação normal (estádio de Tanner-Marshall: P5) para sexo e idade, sem úlceras ou tumorações. Formações vestibulolabiais sem alterações. Sem procidências de paredes vaginais ou perda urinária aos esforços solicitados.
- Toque: Vagina púber para dois dedos, sem alterações; fôrnices vaginais livres.
- Especular: Sem anomalias.
- Colo do útero: Cilíndrico, anterior, indolor à mobilização e orifício externo impérvio.
- Corpo do útero: Antevertido, tamanho normal, indolor à mobilização.
- Anexos: Normopalpáveis.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Amenorreia primária.
- Puberdade tardia.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica transvaginal*

Volume uterino de 45 mL; espessura do eco endometrial: 4,5 mm; ovários normais, com volume de 8 e 9,5 mL, respectivamente, direito e esquerdo.

**Teste provocativo do progestagênio** Acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/dia, por 10 dias.

## COMENTÁRIOS

Após 40 dias, a paciente retornou à consulta e informou que apresentou fluxo menstrual com duração de 5 dias, acompanhado de cólica de fraca intensidade. Foi orientada a retornar em 6 meses e anotar possíveis menstruações.



Após 6 meses da última visita, a paciente informou que menstruou de forma irregular, com intervalos variados de 15 a 45 dias, apresentando quatro fluxos menstruais, de pequena intensidade e sem coágulos. Naquela ocasião, não apresentava nenhuma anormalidade aos exames físico geral e ginecológico. Nega atividade sexual no período. A paciente foi orientada a fazer um calendário menstrual e a conduta foi expectante.

Retornou após 1 ano, referindo estar com ciclos regulares. Desejava método contraceptivo, pois tinha um parceiro sexual.

Classicamente, a puberdade é definida como a primeira fase da adolescência, e é marcada pelo estirão do crescimento e pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários. Estes últimos podem ser identificados clinicamente pelos critérios de Marshall e Tanner.

Em meninas, inicia-se com a aceleração do crescimento (estirão do crescimento) e desenvolvimento do botão mamário ou telarca (M2 de Tanner), que acontece entre 8 e 13 anos de idade. É considerada tardia quando não há nenhum sinal de desenvolvimento puberal na idade-limite (15 anos). Neste caso, a paciente começou seu desenvolvimento aos 15 anos de idade.

Os pelos pubianos (pubarca) e axilares surgem, em geral, após 6 meses a 1 ano da telarca. Em 15 a 30% das meninas normais, a pubarca pode ocorrer antes da telarca. Em geral, após 2 anos da telarca, pode aparecer o primeiro fluxo menstrual, ou seja, a menarca. No caso desta paciente, o fluxo menstrual foi provocado pelo teste do progestagênio, que indicava:

- Não haver obstrução da drenagem do fluxo (amenorreia verdadeira).
- Cavidade do útero livre.
- Falta da ação progestacional (responsável pela ação hormonal).
- Falta de estrogênios circulantes, pois só há descamação endometrial por privação progesterônica se o endométrio for prévia e adequadamente sensibilizado ou trabalhado pelos estrogênios (proliferação e aparecimento de receptores de progesterona).
- Haver, pelo menos, certo funcionamento gonadal; entretanto, não havia processo ovulatório do qual resulte a síntese de progesterona e o catamênio.

Se a resposta ao teste de progesterona fosse negativo, as seguintes hipóteses poderiam ser feitas:

- Obstrução das vias de drenagem (amenorreia oculta).
- Ausência de útero.
- Útero presente com cavidade ocupada (gestação).
- Inexistência de endométrio ou ausência de receptores de estrogênio; portanto, não há resposta à progesterona.
- Ausência de prévia ou concomitante atividade estrogênica.

O diagnóstico diferencial da puberdade tardia é com a amenorreia primária, que é definida quando a adolescente não menstruou, sem o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ou com estes, respectivamente, aos 14 e 16 anos de idade. A prevalência da amenorreia primária é baixa: varia de 0,3 a 0,5% das mulheres púberes.

As principais causas de amenorreia primária são:

- Agenesia mülleriana.
- Anormalidades do sistema de drenagem do fluxo menstrual (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser e outras anomalias müllerianas com obstrução à passagem do fluxo menstrual).
- Disgenesias gonadais.
- Pseudo-hermafroditismo feminino ou masculino.
- Hermafroditismo verdadeiro, alterações centrais, como a síndrome de Kallmann (associada à anosmia).
- Hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Craniofaringioma.
- Síndrome da sela túrcica vazia.
- Traumatismos cranioencefálicos.
- Síndrome da obesidade com imaturidade sexual (síndrome de Fröhlich).

Deve-se salientar que doenças crônicas, tratamento radioterápico e fatores psicogênicos podem também ser causas de amenorreia primária, principalmente a anorexia nervosa e a bulimia.

Quanto à etiologia gonadal, deve-se ressaltar a síndrome dos ovários resistentes, que cursa com quadro de hipogonadismo hipergonadotrópico. Das causas uterinas, sobressaem-se as adquiridas por infecções, irradiação e refratariedade endometrial. Além disso, as doenças granulomatosas e o hipotireoidismo com hiperprolactinemia também podem ser causas de amenorreia. Outras causas referidas são: tumores produtores de androgênios, uso crônico de corticosteroide ou síndrome de Cushing e doenças sistêmicas.

No caso apresentado, após o teste do progestagênio, a paciente apresentou espontaneamente fluxos menstruais. Por essa razão, não foram solicitados exames complementares posteriormente. Assim, a melhor opção seria o acompanhamento clínico, avaliando os fluxos menstruais.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LFG, Arnhold IJP et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; (93):2662-69.
2. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:289.
3. Damiani, D. Diagnóstico laboratorial da puberdade precoce/Laboratory diagnosis of precocious puberty. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(1):85-90.
4. Edouard T, Tauber M. Delayed puberty. *Arch Pediatr* 2010; 17(2):195-200.
5. IbanezL, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671.
6. Longui C A, Calliari LE, Monte O. Revisão crítica do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 1(45).
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
8. Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(Suppl1):182-7.
9. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Jull A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116:1323.
10. Zacharin M. Disorders of ovarian function in childhood and adolescence: evolving needs of the growing child. An endocrine perspective. *BJOG* 2010; 117(2):156-62.

## Questões

**1. Qual seria o diagnóstico diferencial com puberdade tardia?**

- a. Amenorreia primária.
- b. Amenorreia secundária.
- c. Hipogonadismo hipogonadotrófico.
- d. Síndrome de Arshman.
- e. Síndrome de Sheehan.

**2. O teste provocativo do progestagênio avalia:**

- a. A produção androgênica da suprarrenal.
- b. A produção androgênica ovariana.
- c. A resposta endometrial ao progestagênio.
- d. A ação da prolactina.
- e. A produção de gonadotrofinas.

**3. O que caracteriza a puberdade tardia?**

- a. Aparecimento dos caracteres sexuais antes do 13 anos de idade.
- b. Aparecimento dos caracteres sexuais após os 13 anos de idade.
- c. Primeira menstruação aos 12 anos de idade.
- d. Primeira menstruação aos 8 anos de idade.
- e. Aparecimento dos caracteres sexuais dos 8 aos 13 anos de idade.



José Alcione Macedo Almeida

José Maria Soares Júnior

Laudelino de Oliveira Ramos

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

E.A.N., 22 anos de idade, branca, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Dor abdominal cíclica desde os 15 anos de idade.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente procurou o pronto-socorro do Hospital das Clínicas em abril de 2001, com dor na região do hipogástrio, de forte intensidade, desde os 15 anos de idade, de caráter cíclico (mensalmente). Relata que nunca menstruou e, por diversas vezes, procurou atendimento médico em pronto-socorro e posto de saúde, sendo sempre medicada com analgésicos e dispensada. No último episódio, foi encaminhada ao Hospital das Clínicas.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Sem outra comorbidade. Telarca e pubarca em torno dos 10 a 11 anos de idade.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes sexuais** Atividade sexual irregular, desde os 17 anos de idade, com dispareunia de profundidade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta. Não faz uso de método anticoncepcional.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bem nutrida, corada, hidratada, anictérica, fácies de dor. Paciente fala pouco e está sempre de cabeça baixa.

### Ginecológico

- Mamas: Tanner V, normais ao exame.
- Abdome: Massa tumoral no hipogástrio, medianizada, de consistência firme, com limite superior a 5 cm acima da sínfise púbica, perdendo-se inferiormente na escavação pélvica, com pouca mobilidade, em decorrência da dor referida.
- OGE: Normal para sexo e idade; hímen roto.
- Toque: Vagina de profundidade normal, em fundo cego. Útero de volume aumentado, consistência endurecida, doloroso à mobilização. Anexos não identificados.
- Especular: Vagina em fundo cego, afunilada, com o centro da cúpula semelhante ao estado pós-cirúrgico, não se caracterizando colo uterino.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica transabdominal e transvaginal*

Útero em medioversão com volume aumentado e com imagem hipoecogênica com debris no seu interior. Sugestivo de hematometra. Os ovários tinham aspecto normal, bilateralmente.

#### *Ressonância magnética (26/4/2001)*

Útero com volume bastante aumentado, com hematometra e estrutura rudimentar atrésica de istmo e colo uterino.

**Laparoscopia (9/5/2001)** Útero com volume muito aumentado, com ligamentos uterossacros terminando no colo; hematossalpinge bilateral; endometrioma nos ovários.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

**Diagnóstico etiológico** Atresia cervical.

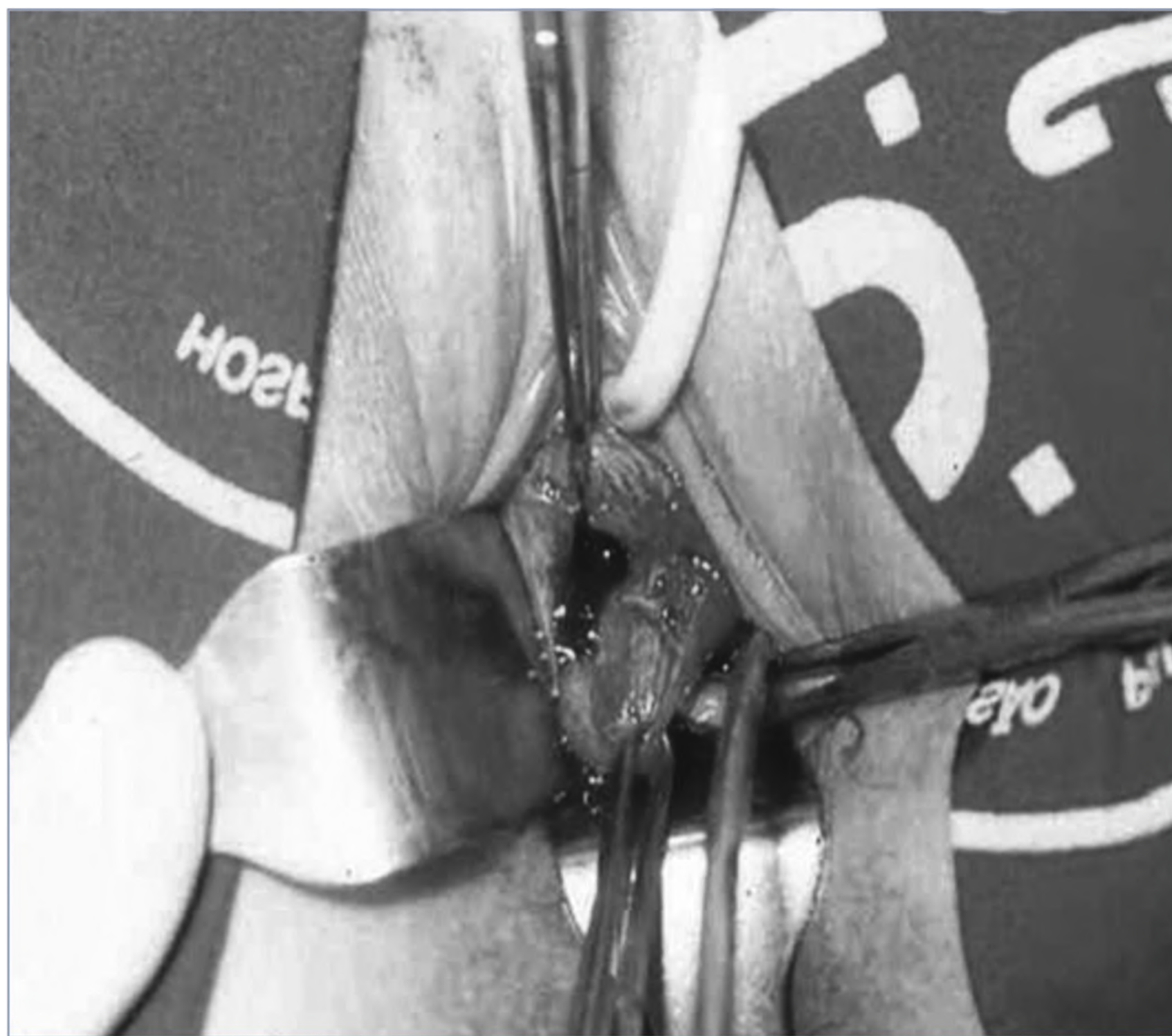
## TRATAMENTO CIRÚRGICO (14/5/2001)

Histerotomia por laparotomia (Figura 1); abertura do canal cervical com *punch* número 4; pinça de Baliu de cima para baixo e vice-versa, guiado por agulha de peridural, fixando--se os lábios do colo nas paredes vaginais e deixando sonda de Foley 18 (Figuras 2 e 3).



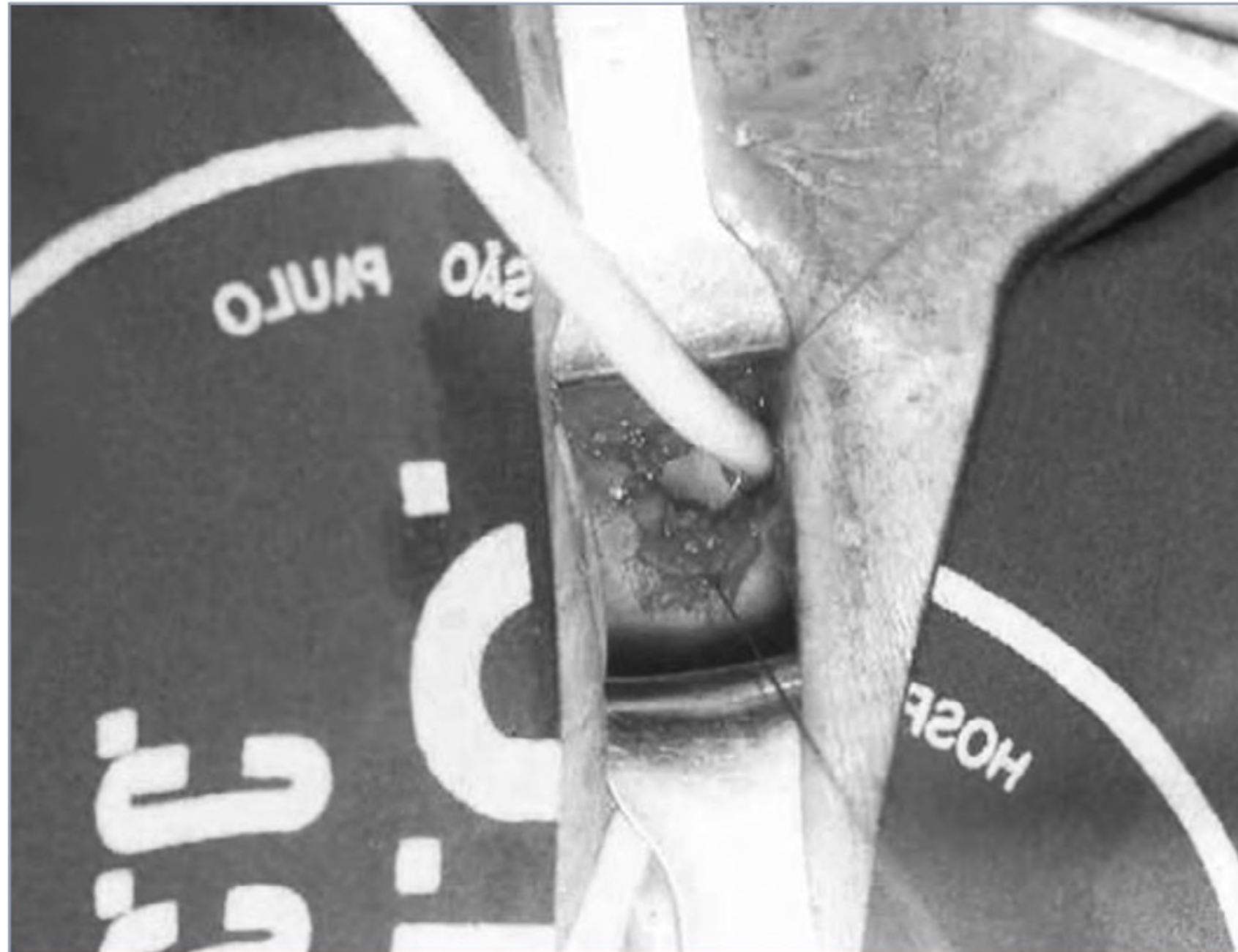


**Figura 1** Histeroma por laparotomia. ㊟



**Figura 2** Cirurgia por via vaginal. ㊟





**Figura 3** Sonda de Foley colocada em cavidade uterina. 9

## EVOLUÇÃO

- 15/5/2001: Bacteremia tratada com Mefoxin® e clindamicina, com resposta satisfatória.
- Alta hospitalar em 13/6/2001.

A paciente continuou seguimento ambulatorial por 9 anos, menstruando normalmente, com atividade sexual regular e contracepção hormonal oral. Sua postura tornou-se mais descontraída, sempre maquiada e bem-vestida, denotando profunda mudança em seu comportamento.

## COMENTÁRIOS

A prevalência das malformações do trato genital interno feminino varia, dependendo da população analisada, tendo altas taxas em mulheres com história de abortos de repetição. É citada como superior a 7% na população feminina. Há forte associação com malformações renais e anorretais, pelo desenvolvimento embriológico comum.

A ausência congênita do útero e colo é anomalia mülleriana rara e, quando ocorre, é frequentemente acompanhada por ausência parcial ou total da vagina.

A atresia cervical é uma malformação mülleriana rara, podendo estar ou não associada à agenesia vaginal. Sua incidência é desconhecida e a condução ainda gera controvérsias. A histerectomia é defendida por vários autores quando a canalização não for possível ou falhar.

## DIAGNÓSTICO

Em adolescente, o exame pélvico é um passo importante na avaliação de anormalidades vaginal e cervical.



Os avanços da propedêutica por imagem muito têm contribuído para o diagnóstico mais acurado das anomalias müllerianas do colo uterino e da vagina. A ressonância magnética (RM) é consistentemente superior para a avaliação da anatomia vaginal e cervical.

É importante que seja feito o diagnóstico antes da puberdade para que o planejamento cirúrgico definitivo seja adequado. A intervenção, visando exclusivamente à drenagem do fluxo retido, pode comprometer cirurgias definitivas e agravar o prognóstico dessas pacientes, além de propiciar maior risco de infecção e formação de abscesso. Também convém salientar que a obstrução pode comprometer as tubas uterinas, além de aumentar o risco de endometriose, que pode chegar a 66% nos pacientes submetidas à cirurgia abdominal por obstrução do trato genital.

A histerectomia com conservação dos ovários é recomendada quando o risco da cirurgia conservadora superar os benefícios.

Nos últimos anos, com a anastomose uterovaginal, tem sido renovado o interesse pela terapia conservadora da atresia cervicovaginal.

A agenesia e a atresia cervical são condições distintas em nosso conceito. Agenesia é ausência total do colo, enquanto atresia pressupõe um colo rudimentar, com falta do canal cervical. Na literatura, percebe-se certa confusão com os termos. Diversos autores ora chamam de agenesia, ora de atresia, para o mesmo diagnóstico.

O diagnóstico das malformações genitais obstrutivas antes da puberdade propicia melhor prognóstico para as pacientes. Não foi o que ocorreu com a paciente deste caso.

A história e o exame pélvico são passos importantes, sendo a ressonância magnética o melhor exame auxiliar para o diagnóstico, como se procedeu no presente caso.

A cirurgia conservadora, como a praticada nessa paciente, tem sido indicada nos últimos anos. No entanto, se houver dificuldade ou falha na tentativa, associada a complicações, é aconselhada a histerectomia, de preferência por videolaparoscopia.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Acien P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod* 1992; 7:437-45.
2. Amy M. Vallerie and Lesley L. Breech. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22:381-7.
3. Buttram VC Jr. Mullerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983; 40:159-63.
4. Chakravarty B, Konar H, Chowdhury NN. Pregnancies after reconstructive surgery for congenital cervicovaginal atresia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:421-3.
5. Deffarges JV, Haddad B, Musset R, Paniel BJ. Utero-vaginal anastomosis in women with uterine cervix atresia: long-term follow-up and reproductive performance. A study of 18 cases. *Hum Reprod* 2001; 16:1722-5.
6. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Berlanda N, Montefusco S, Borruto F. Laparoscopically assisted uterovestibular anastomosis in patients with uterine cervix atresia and vaginal aplasia. *Fertil Steril* 2008; 89(1):212-6.

7. Fliegner JR, Pepperell RJ. Management of vaginal agenesis with a functioning uterus. Is hysterectomy advisable? Aust NZJ Obstet Gynaecol 1994; 34:467-70.
8. Fujimoto VY, Miller JH, Klein NA, Soules MR. Congenital cervical atresia: report of seven cases and review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1419-25.
9. Grimbizis GF, Campo M. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. Fertil Steril 2010; 94:401-7.
10. Maciulla GT, Heine MW, Christian CD. Functional endometrial tissue with vaginal agenesis. J Reprod Med 1978; 21:273-376.
11. Niver DH, Barrette G, Jewelewicz R. Congenital atresia of the uterine cervix and vagina: three cases. Fertil Steril 1980; 33:25-9.
12. Pinsonneault, O, Goldstein DP. Obstructing malformations of the uterus and vagina. Fertility Sterility 1985; 44(2):241.

## Questões

### 1. Qual é a frequência de atresia cervical na população?

- a. > 30% das meninas.
- b. 30 a 20% das meninas
- c. 20 a 10% das meninas
- d. 10 a 5% das meninas
- e. Afecção rara.

### 2. Qual é o tratamento de atresia de colo uterino?

- a. Hormonal com estrogênios.
- b. Hormonal com progestagênios.
- c. Hormonal com androgênios.
- d. Expectante.
- e. Cirúrgico.

### 3. Qual é o tratamento da agenesis cervical quando há falha na canalização?

- a. Colocar dreno abdominal.
- b. Colocar dreno vaginal.
- c. Histerectomia.
- d. Contraceptivo hormonal combinado.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



José Alcione Macedo Almeida  
Sergio Edgar Camões Conti Ribeiro  
Renata Assef Tormena

### IDENTIFICAÇÃO

S.S.O., 20 anos de idade, branca, solteira, estudante, natural de São Paulo, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Há 1 ano, refere dor no baixo ventre e dispareunia de profundidade, além de cólicas menstruais desde a menarca.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente relata que foi medicada nesse período com anti-inflamatórios e anticoncepcionais orais para cistos nos ovários (*sic*), até que o último médico consultado a examinou, solicitou uma ultrassonografia pélvica e a encaminhou ao Serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, com o diagnóstico de septo vaginal longitudinal.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hepatite A aos 15 anos de idade.

**Antecedentes familiares** Uma tia teve câncer (não sabe de qual órgão).

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Informa ciclos com intervalos irregulares, com duração de 5 a 7 dias.

**Antecedentes sexuais** Primeiro coito aos 17 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nega gravidez.

**Métodos anticoncepcionais** Anticoncepção irregular no início.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, acianótica e anictérica.
- Peso: 53 kg.
- Altura: 1,57 m.

### Ginecológico

- Mamas: Normais ao exame.
- Abdome: Sem anormalidade.
- OGE: Pelos com distribuição e forma normais; clitóris e formações labiais normais; hímen roto. Ao afastamento dos grandes lábios, percebe-se um septo que divide a vagina em duas cavidades (Figura 1).
- Toque: Septo fibroelástico mediano, que se insere desde o hímen até o colo uterino.
- Especular: Em ambos os canais vaginais, percebem-se dois orifícios como se fossem dois colos (Figura 1).

## EXAMES COMPLEMENTARES

### De imagem

#### *Ultrassonografia transvaginal*

Útero arqueado e ovários policísticos. CA-125: 9,0. A conduta foi suspender o anticoncepcional hormonal e realizar RM da pelve.

#### *Ressonância magnética*

Útero com volume e forma normais; septo longitudinal dividindo o útero em duas cavidades, assim como a cérvix e a vagina até o seu terço inferior.

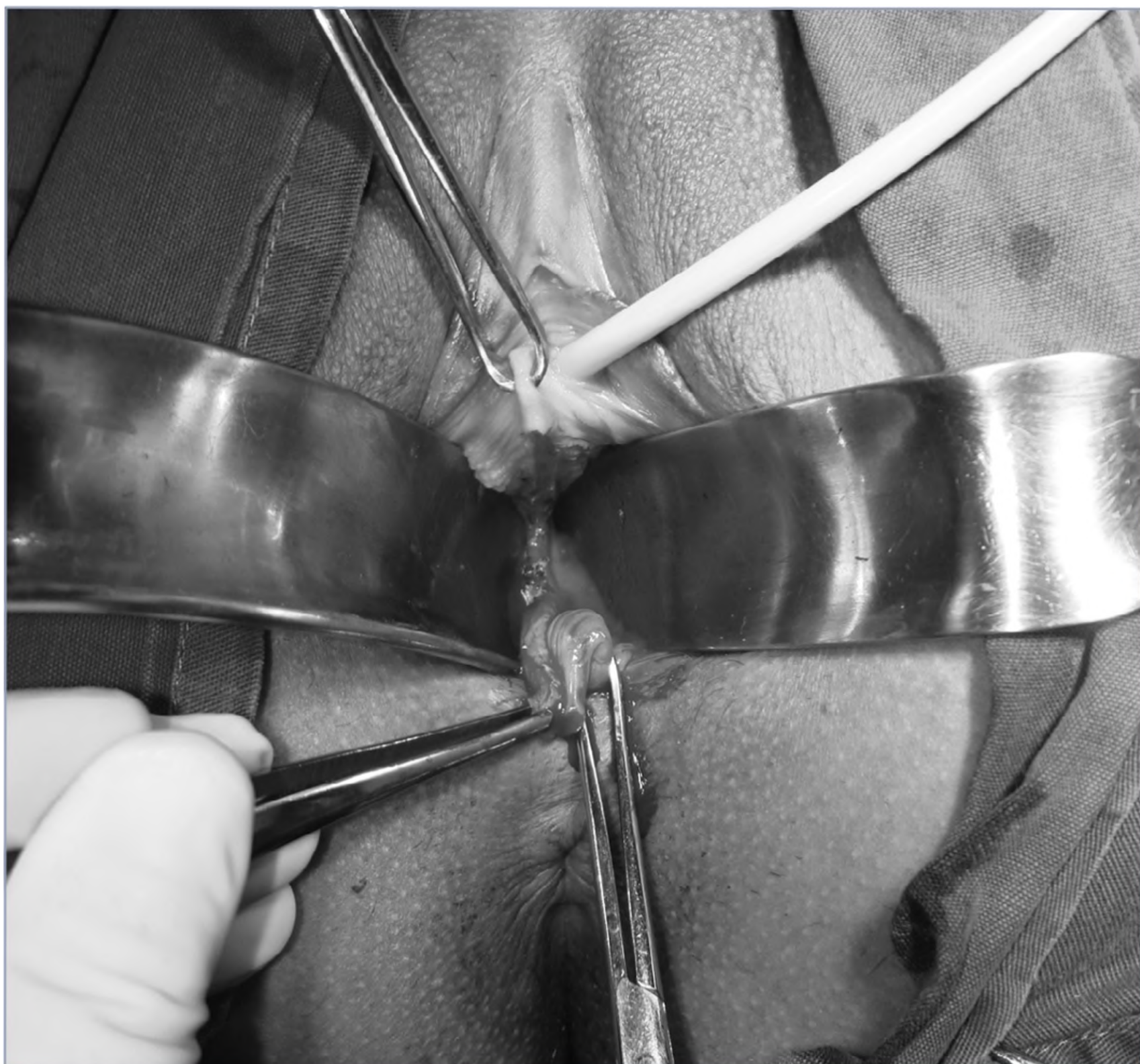
## TRATAMENTO

- Ressecção do septo vaginal com bisturi elétrico (Figura 2). O septo vaginal é fibroso e elástico (Figura 3). Após a retirada do septo vaginal, ficou evidenciado o colo dividido longitudinalmente (Figura 4).
- Ressecção e unificação do septo cervical.
- Ressecção do septo uterino com histeroscópio, utilizando-se alça de ressecção monopolar e meio de distensão hipo-osmolar até visualização simultânea dos dois óstios tubários, obtendo-se cavidade única e ampla (Figuras 5 e 6).





**Figura 1** Exame vaginal. ☞

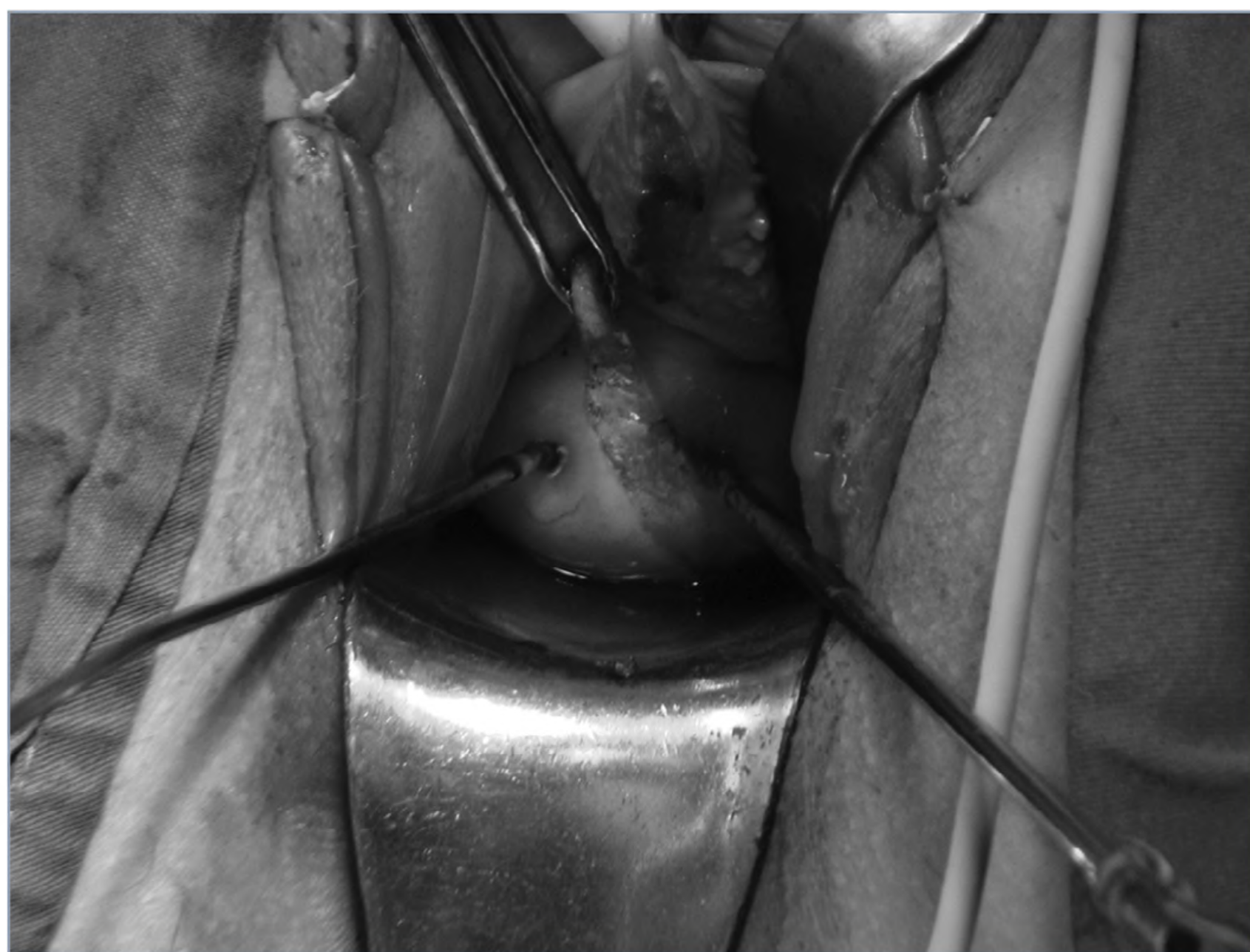


**Figura 2** Ressecção do septo vaginal. ☞

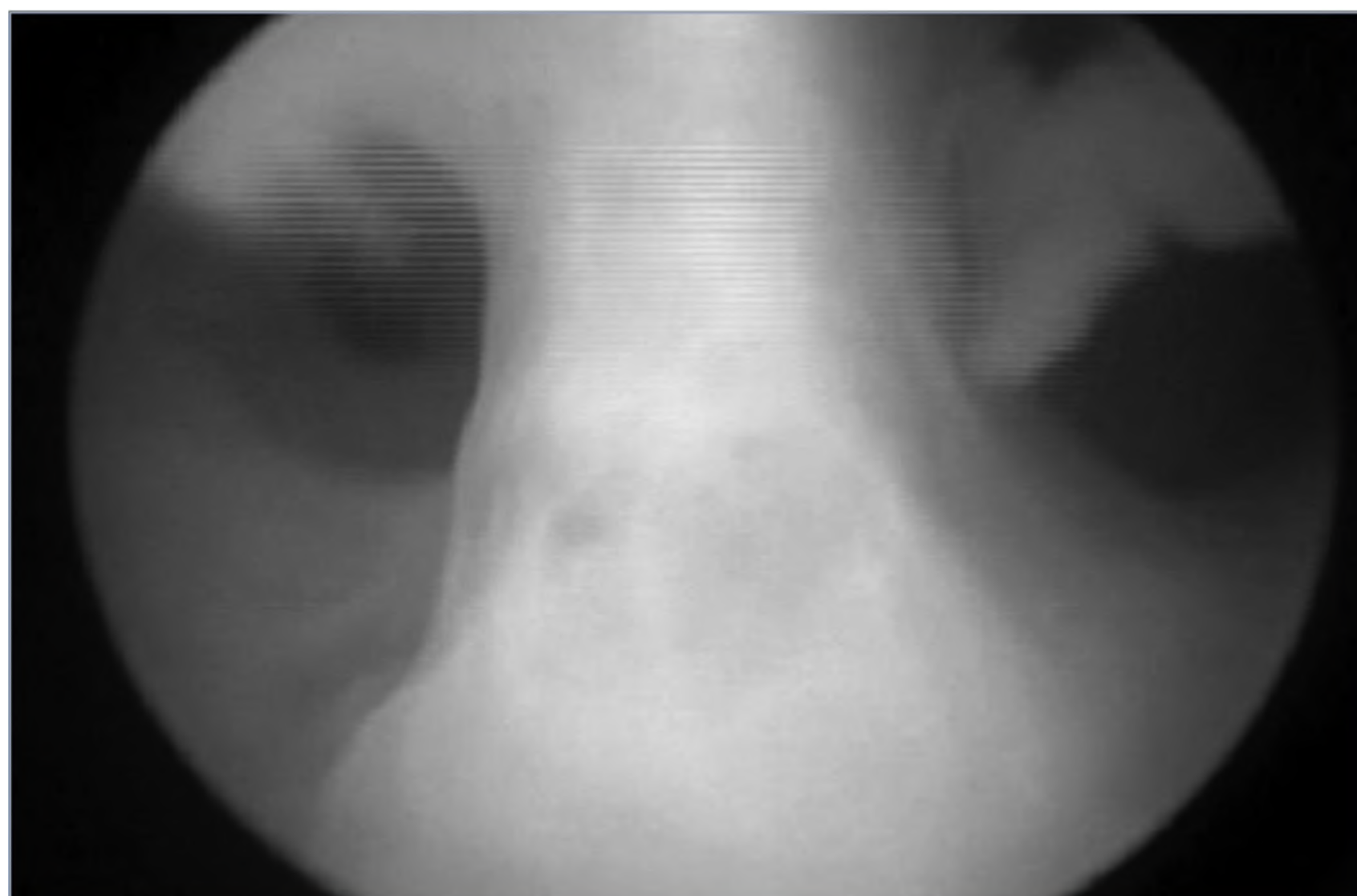




**Figura 3** Septo vaginal pós-ressecção. ㉞

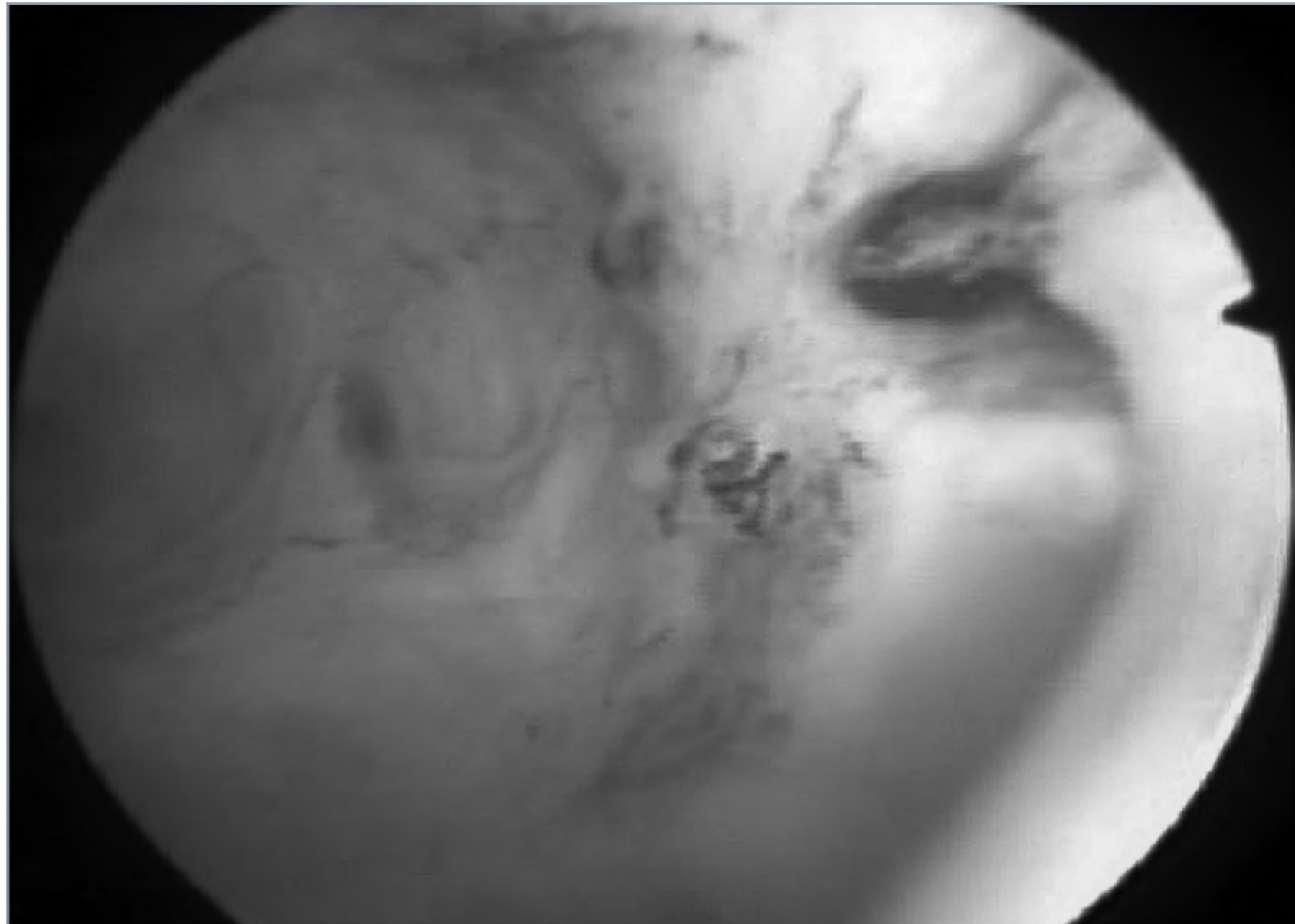


**Figura 4** Visão do colo uterino após ressecção do septo vaginal. ㉞



**Figura 5** Cirurgia histeroscópica com ressecção do septo uterino. ㉞





**Figura 6** Visão da cavidade uterina após ressecção do septo uterino.

### ACOMPANHAMENTO

- Pós-operatório imediato: Sangramento uterino persistente por mais de 7 dias, sendo então, instituída terapêutica com estrogênio e progestagênio, mimetizando o ciclo menstrual fisiológico. Não houve outra intercorrência.
- Evolução: Após 3 meses, foi suspensa a terapêutica hormonal. Após 15 dias, a paciente começou a apresentar metrorragia, que somente foi resolvida com progestagênio (noretindrona) na segunda fase do ciclo por 6 meses. Atualmente, está bem, sem medicação e fazendo uso de camisinha.

### COMENTÁRIOS

As anomalias müllerianas do trato genital feminino ocorrem em aproximadamente 7% das mulheres. A estimativa da prevalência varia, dependendo da população específica analisada, com altas taxas em mulheres com história de abortamentos de repetição. Graças à origem embriológica comum, há forte associação com as anomalias renais e anorretais.

O defeito lateral de fusão dos ductos müllerianos pode dar origem ao septo longitudinal da vagina. O útero septado, anomalia estrutural mülleriana mais comum, resulta da falha de absorção da parte central desses ductos.

Em 95% dos casos, o septo vaginal longitudinal está associado a útero didelfo ou septo uterino. Por outro lado, pacientes com duplicação uterina têm uma coincidência de septo vaginal longitudinal em 75% dos casos.

### DIAGNÓSTICO

O septo vaginal é diagnosticado habitualmente em pacientes jovens, com queixas de dispareunia de penetração. No entanto, muitas pacientes são assintomáticas e somente re-

cebem esse diagnóstico depois de repetidos abortos ou partos prematuros, ou até mesmo por ocasião do trabalho de parto.

Em adolescentes e em pré-púberes, o exame dos órgãos genitais externos é o primeiro passo da avaliação de anormalidade vaginal.

Os avanços em ultrassonografia e ressonância magnética (RM) muito contribuem para o diagnóstico mais acurado. A RM é um método consistentemente superior para avaliação da anatomia vaginal e cervical. Um diagnóstico acurado está associado à diminuição do número de procedimentos cirúrgicos inapropriados.

O septo é total quando se localiza do fundo ao colo do útero. É importante o diagnóstico diferencial entre útero septado e útero bicornio, pois a abordagem cirúrgica é distinta.

## TRATAMENTO

Em pacientes com septo uterovaginal completo e duplicação cervical, a metroplastia histeroscópica com conservação cervical é o procedimento de eleição em mulheres com abortamentos recorrentes. Nas pacientes assintomáticas, o procedimento é controverso, pelos riscos de estenose cervical e sinéquias uterinas. Quando houver interesse em gestação, acredita-se que a ressecção histeroscópica do septo melhore o prognóstico reprodutivo.

Pacientes com septo uterino têm mais abortamentos e partos prematuros, e a endometriose é referida em 2 a 56% dos casos.

O septo uterino completo associado à duplicação cervical e ao septo vaginal longitudinal é uma malformação rara. Descrita pela primeira vez em 1994, publicações sugerem que sua real incidência seja maior do que se acreditava. A presença de um septo completo, como o do caso em questão, indica que sua origem se dá no início do desenvolvimento da porção média dos ductos de Müller e se estende cranial e caudalmente como proposto por Musset et al., em 1967.

Os sintomas descritos, que incluem desde dismenorreia severa, infertilidade, até pacientes assintomáticas, constituem a maioria dos casos.

O diagnóstico é feito por meio de exame físico cuidadoso seguido de exames de imagem. A RNM é um bom exame para avaliação do colo uterino e é o melhor método, não invasivo, para diferenciar útero septado, bicornio e didelfo; no entanto, a avaliação combinada da histeroscopia com a laparoscopia ainda é muito utilizada para confirmação diagnóstica.

O tratamento depende dos sintomas e da necessidade de melhora da fertilidade, porém, há controvérsias.

Segundo a maioria dos autores, a ressecção do septo vaginal é um procedimento simples, e a ressecção histeroscópica do septo intrauterino é o padrão-ouro.

No HC, realiza-se a unificação do colo uterino; utilizando esse ponto como referência para o início da cavidade uterina, realizamos a histeroscopia cirúrgica para ressecção completa do septo.



A abordagem do colo uterino é também motivo de discussão. Alguns autores acreditam que a unificação da cérvix aumenta o risco de incompetência cervical e de sangramento intraoperatório. Outros acreditam que unificar o colo facilita a cirurgia histeroscópica e diminui o índice de recorrência dos sintomas.

Parsanezhad et al. demonstraram que a ressecção do septo cervical torna a metroplastia histeroscópica mais fácil, rápida e segura em pacientes portadoras de septo uterino estendendo-se até o colo, além de não aumentar o risco de incompetência cervical.

Ainda não há consenso para o tratamento de pacientes com septo uterino completo associado ao septo vaginal, por causa da sua baixa prevalência.

A ressecção do septo vaginal é tecnicamente simples. Por outro lado, a ressecção histeroscópica do septo uterino requer mais experiência do cirurgião e é, geralmente, indicada para mulheres com interesse reprodutivo.

A união dos colos uterinos ainda é uma questão controversa.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Acien P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod* 1992; 7:437-45.
2. Blask AR, Sanders RC, Rock JA. Obstructed uterovaginal anomalies: demonstration with sonography. Part II. Teenagers. *Radiology* 1991; 179:84-8.
3. Chang AS, Siegel CL, Moley KH, Ratts VS, Odem RR. Septate uterus with cervical duplication and longitudinal vaginal septum: a report of five new cases. *Fertil Steril* 2004; 81(4): 1133-6.
4. Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, Su W, Quiros E, Laberge JM. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herylyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg* 2006; 41:987-92.
5. Giraldo JL, Habana A, Duleba AJ, Dokras A. Septate uterus associated with cervical duplication and vaginal septum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7(2):277-9.
6. Grimbizis GF, Campo M. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. *Fertil Steril* 2010; 94:401-7.
7. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril* 2006; 85(3):700-5.
8. Hundley AF, Fielding JR, Hoyte L. Double cervix and vagina with septate uterus: an uncommon müllerian malformation. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5Pt 2):982-5.
9. Laufer RL, Goldstein DP, Hendren WH. Structural anomalies of the female reproductive tract. In: Hertweck SP, Raymond WF (eds.). *Pediatric and adolescent gynecology*. 5.ed. Philadelphia: LWW, 2005. p.334-416.
10. McBean J, Brumsted JR. Septate uterus with cervical duplication: a rare malformation. *Fertil Steril* 1994; 62(2):415-7.

11. Musset R, Muller P, Netter A, Solal R, Vinourd JC, Gillet JY. Etat du haut appareil urinaire chez les porteuses de malformations uterines. Étude de 133 observations. Presse Med 1967; 75(26):1227-32.
12. Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1669-75.
13. Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of treedimensional ultrasound. Fertil Steril 1996; 65:523.
14. Ribeiro SC, Tormena RA, Peterson TV, Gonzáles MO, Serrano PG, Almeida JA et al. Müllerian duct anomalies: review of current management. São Paulo Med J 2009; 127(2):92-6.
15. Vallerie AM, Breech LL. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. Curr Opin Obstetr Gynecol 2010; 22:381-87.

## Questões

### 1. Qual sintoma está relacionado com septo vaginal?

- a. Dismenorreia.
- b. Dispaurenia de penetração.
- c. Disúria.
- d. Infertilidade.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Qual é o risco do septo uterino?

- a. Abortamento de repetição e parto prematuro.
- b. Câncer endometrial.
- c. Câncer endocervical.
- d. Puberdade tardia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Qual é a origem do septo longitudinal da vagina?

- a. Defeito posterior de fusão dos ductos müllerianos.
- b. Defeito lateral do seio urogenital.
- c. Defeito lateral de fusão dos ductos müllerianos.
- d. Defeito posterior do seio urogenital.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



José Alcione Macedo Almeida

Maricy Tacla

José Maria Soares Júnior

Fatima Moreno Pires

Edmund Chada Baracat

### IDENTIFICAÇÃO

B.F.S., 1 ano e 8 meses de idade, branca, natural de São Paulo, SP, filha adotiva.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Verrugas na vagina há 8 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Criança é portadora de infecção pelo HIV adquirido de sua mãe, falecida há 9 meses (transmissão vertical). Não faz uso de medicação antir-retroviral e, há 8 meses, apresentou pequenas lesões verrucosas na região da vulva, que evoluíram rápida e progressivamente até ocupar toda a região da vulva e do períneo. Contagem de CD4 = 2.000 cél., em novembro de 2003. Faz acompanhamento em ambulatório especializado. A mãe adotiva nega tratamento prévio para as lesões.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal e foi amamentada. Sem informações disponíveis sobre imunização e antecedentes perinatais. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Não há história de abuso sexual. Mora em barraco de 1 quarto, com saneamento básico.

**Antecedentes familiares** Mãe falecida por aids há 9 meses, e, desde então, a paciente está sob os cuidados da mãe adotiva. A mãe biológica apresentava lesões condilomatosas em períneo (*sic*).

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, afebril.

### Ginecológico

- Condiloma acuminado ocupando grandes e pequenos lábios, estendendo-se para região perianal e raiz das coxas (Figura 1).
- O introito vaginal e o orifício externo da uretra apresentavam-se aparentemente livres de lesões.

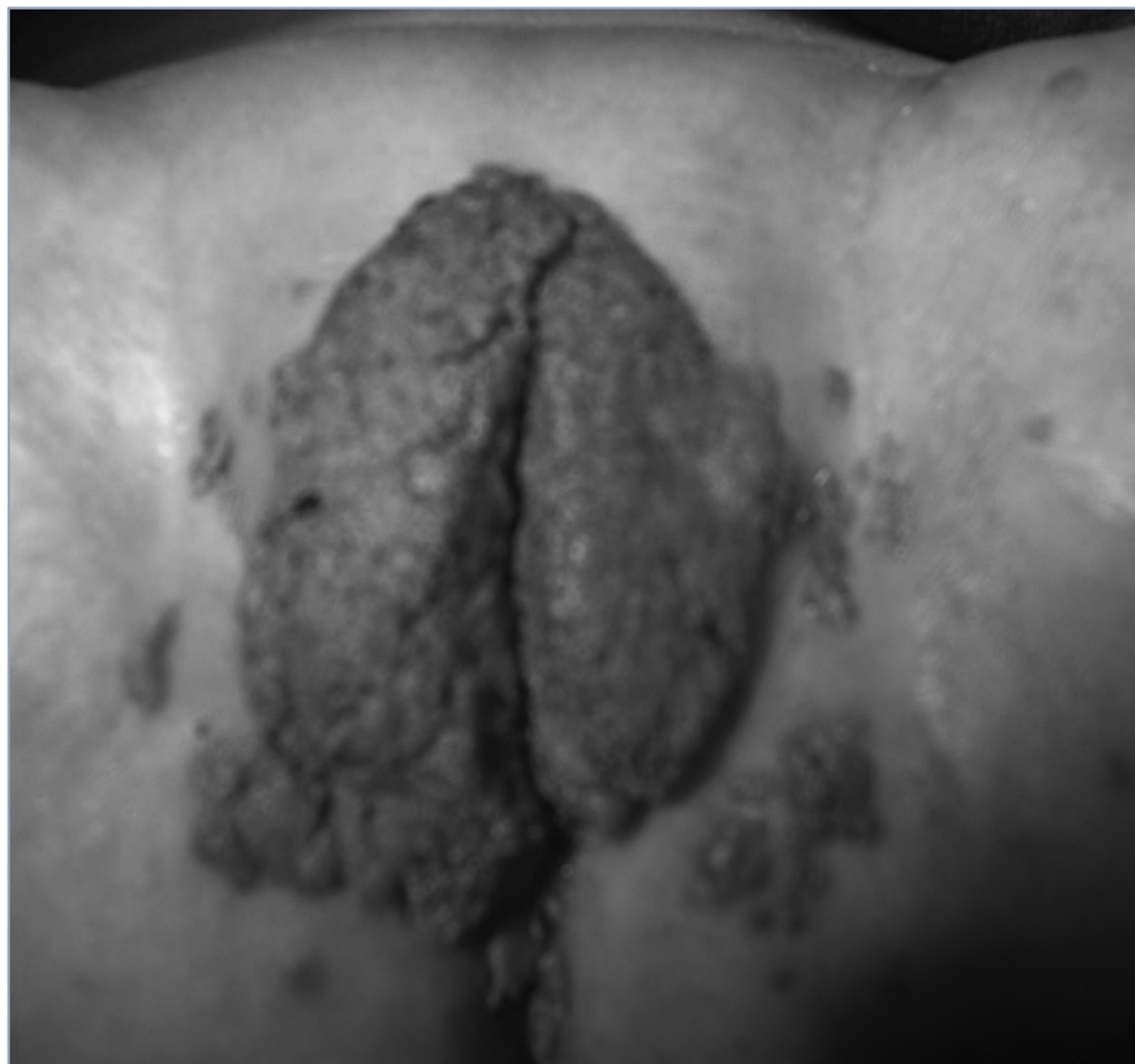
## DIAGNÓSTICO

- Condiloma acuminado vulvar gigante.

## TRATAMENTO

### Tratamento cirúrgico

Cauterização a *laser* em centro cirúrgico, em 7/5/2004 (Figuras 2 e 3), sem intercorrência. Óstio uretral e introito vaginal sem lesões. Sonda vesical de demora.



**Figura 1** Condiloma acuminado vulvar. 





**Figura 2** Visão do introito vaginal antes do tratamento com *laser*. ☞



**Figura 3** Visão da região genital após cauterização com *laser*. ☞



### Evolução no hospital

Criança evoluiu afebril, aceitando dieta, com evacuações normais, diurese de 300 mL/dia e bom controle da dor com codeína, dipirona e paracetamol. Ferida operatória com crosta de reepitelização, sem sinais flogísticos. Limpeza local com soro fisiológico.

No 7º dia pós-operatório (PO), a criança estava bem pela manhã, com alta programada para o dia seguinte. O grupo de curativos indicou papaína na ferida. A criança apresentou súbito descontrole da dor no momento da aplicação, por causa da queimadura química da substância. Foi indicado cateter peridural imediatamente para analgesia.

No 8º e 9º dias PO, a criança evoluiu febril, com queda do estado geral, não aceitando dieta, anúrica e torporosa. A crosta de proteção despreendeu-se e a área cruenta da ferida operatória estava ampliada, com exsudato purulento, deixando a região perianal cruenta, dificultando as evacuações da criança. A paciente foi transferida para a UTI do pronto-socorro, onde foi constatada taquicardia (FC = 140), taquipneia (FR = 40), perfusão periférica de 5 segundos, pulsos finos, descorada, torporosa, saturando 95% em ar ambiente.

Com o diagnóstico de choque séptico, insuficiência renal aguda e SARA, ela recebeu tratamento adequado em UTI.

Após 2 dias, evoluiu com melhora da função renal, com a tomografia computadorizada (TC) de crânio normal; hemocultura com diagnóstico de *Proteus mirabilis* e urocultura identificando *Morganela morganii*.

A partir do 12º dia, houve melhora do estado geral, com boa diurese, afebril e perfusão periférica de 2 segundos. Contagem de CD4 = 60 e carga viral = 3 milhões de cópias.

No 20º dia PO, teve alta hospitalar, em bom estado geral, ferida operatória com tecido de granulação, sem lesões de condiloma.

Em 10/3/2005, retornou ao ambulatório apresentando várias lesões e cicatrizes na região vulvoperineal, desaparecimento da fenda vulvar por aderência forte que impedia, inclusive, a visualização do orifício externo da uretra (Figura 4). Foi então internada com indicação de cirurgia.

### Cirurgia

Paciente em posição ginecológica, sob anestesia geral, antissepsia e colocação dos campos cirúrgicos. Identificou-se um pequeno pertuito na parte inferior da fenda vulvar, por onde foi introduzido estilete que serviu de guia para a abertura da vulva, na linha de fusão, com bisturi elétrico (Figura 5). Expostos a vagina e o óstio uretral, procedeu-se à hemostasia e à cateterização da bexiga com sonda de Foley (Figura 6).

A exérese dos condilomas foi realizada tracionando-se cada lesão com pinça dente de rato, formando-se um pedículo de pele que foi seccionado com tesoura de ponta fina e pressionado com compressas para hemostasia.

Evoluiu sem intercorrências e recebeu alta hospitalar no 4º dia PO.

Continuou frequentando o ambulatório, no Setor de Ginecologia da Infância e Adolescência e, após 7 anos, não apresentou recidiva.



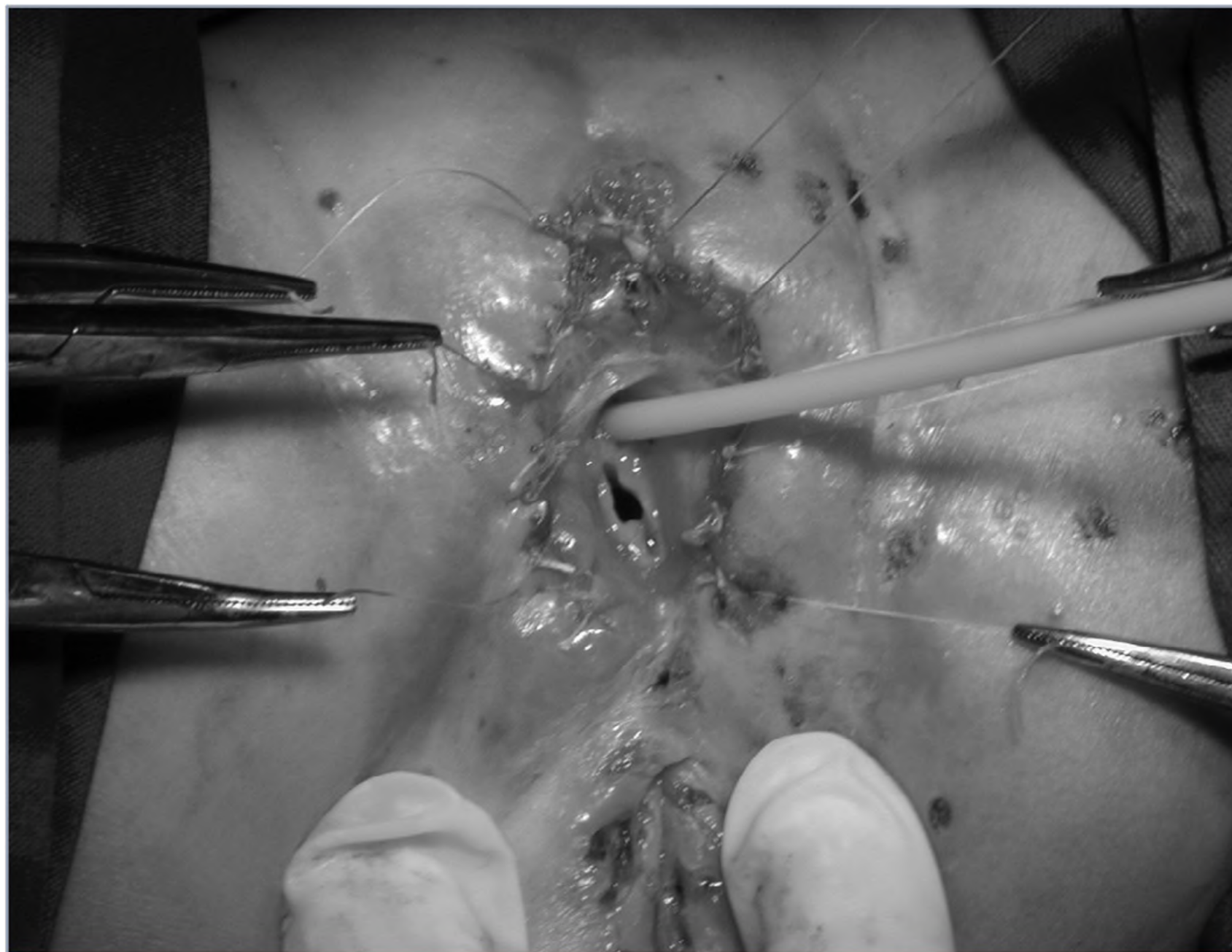


**Figura 4** Cicatriz após cauterização com *laser*. ☞



**Figura 5** Cirurgia corretiva para abertura do introito vaginal. ☞





**Figura 6** Cirurgia corretiva para abertura do introito vaginal. 6

## COMENTÁRIOS

O caso aqui apresentado foi tipicamente de transmissão vertical, tanto HIV como HPV, em acordo com a literatura.

O fato de a criança normalmente ter o sistema imunológico relativamente imaturo, associado à infecção pelo HIV, explica a rápida evolução das lesões para condiloma gigante.

As complicações ocorridas no primeiro tratamento podem ser atribuídas à aplicação da papaína na ferida aberta, tanto por reação alérgica quanto por contaminação da ferida no momento da aplicação da substância. É necessário cuidado especial quando se tratar de paciente imunodeprimida, não se desviando das condutas estabelecidas de maior segurança.

Na segunda intervenção, optou-se pela cirurgia convencional, que tem indicação indiscutível até porque as sequelas assim a exigiam. No HCFMUSP, a associação de exérese cirúrgica e cauterização química, de acordo com a literatura, constitui-se conduta de eleição. No caso desta criança, não houve, necessidade de uso de substâncias químicas.

Os papilomas vírus humanos (HPVs) são DNA vírus que infectam a pele, o epitélio da região anogenital e o epitélio mucoso da orofaringe. Cada um desses vírus mostra tropismo específico para pele ou mucosa, assim como características histológicas específicas das lesões.

Muitas lesões são subclínicas, enquanto outras se manifestam na forma de neoplasia benigna. Há um subgrupo de lesões associadas ao chamado HPV de alto risco que está relacionado à malignidade. O período de latência entre a infecção e o aparecimento da lesão é extremamente variável, sugerindo que outros fatores estejam associados.



Nos neonatos é considerada latente se não há indícios clínicos ou histológicos detectados; porém, o DNA HPV é positivo por PCR (reação em cadeia da polimerase). Há consenso de que o recém-nascido está exposto à infecção HPV materna; contudo, não há segurança de que isso aconteça.

Embora na população adulta a infecção pelo HPV seja considerada quase exclusivamente de transmissão sexual, outros modos de transmissão podem ocorrer nas crianças, como transmissão vertical, inoculação digital ou por meio fômites.

A transmissão vertical é a que ocorre durante o trabalho de parto, com transmissão direta da mãe para o recém-nascido, podendo se estender até o período perinatal. A presença de lesões em crianças com menos de 3 anos de idade sugere esse modo de transmissão, visto que o período de latência estimado por alguns autores pode variar de 1 a 3 anos.

O local mais comum do aparecimento do condiloma acuminado em crianças é a região perianal. Nas meninas, podem ser encontradas lesões periuretrais, himenais e em fúrcula vaginal, apresentando-se de forma irregular ou como múltiplas pequenas pápulas, estendendo-se até os grandes e pequenos lábios.

Em crianças infectadas pelo HIV, a progressão da doença é mais rápida que em adultos e os parâmetros laboratoriais (CD4 e carga viral) são menos sensíveis para prever o risco de progressão, especialmente em menores de 12 meses de idade. A dinâmica viral da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto, pois a criança tem seu sistema imunológico relativamente imaturo.

O condiloma gigante ou tumor de Buschke-Löwenstein é uma lesão verrucosa, caracterizada pelo crescimento lento, pela aparência histológica benigna e pelo baixo risco de metástase. Está associado principalmente aos HPV 6 e 11. O HPV infecta, inicialmente, as células epiteliais, onde podem permanecer por um longo período de latência. Dessa forma, as crianças infectadas são potencialmente de risco para desenvolver neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) e neoplasias intraepiteliais vaginais (NIVA).

São citados alguns fatores envolvidos no surgimento do condiloma gigante na infância e na adolescência, como higiene precária, situação de vulnerabilidade sexual e estado de imunodeficiência celular. Os tipos de HPV encontrados nas lesões se relacionam com as vias de transmissão. O HPV tipo 2 é mais comumente encontrado nas verrugas cutâneas, adquiridas por auto ou heteroinoculação, enquanto os tipos 6, 11, 16 e 18 são normalmente encontrados nos casos de transmissão sexual ou vertical.

O tratamento do condiloma em crianças deve ser efetivo, atraumático, acessível e de baixo custo. Os métodos de destruição mecânica das lesões por meio de criocauterização, eletrocauterização ou alça diatérmica apresentam o inconveniente de serem dolorosos e deixarem sequelas. Para a destruição química, podem ser utilizados podofilina a 25%, ácido tricloroacético (ATA) a 50 e 80% e 5-fluorouracil creme (5-FU). Embora a podofilina tenha sido muito utilizada, houve redução no seu emprego, por causa da ab-

sorção desproporcionalmente aumentada em crianças e por sua neurotoxicidade. Calcula-se que 1,0 cm<sup>2</sup> de superfície de pele em uma criança de aproximadamente 3 anos de idade corresponde a uma superfície corporal de 3,0 cm<sup>2</sup> de um adulto. Outro fator que restringe o uso é a necessidade de remoção com banhos de assento após 4 horas da aplicação. Soluções diluídas de 5 a 15% seriam uma alternativa para uso.

Nos casos de condiloma gigante, o imunomodulador surgiu como opção terapêutica, apresentando efetividade sobre os condilomas gigantes, tendo como desvantagens o alto custo e o aparecimento de reação inflamatória. A resolução espontânea do condiloma, em semanas ou meses, é uma evolução ocasional da infecção pelo HPV. A excisão cirúrgica é muito bem indicada, associada ou não a métodos químicos destrutivos.

A papaína é uma enzima proteolítica originada do látex das folhas e frutos do mamão verde adulto (*Carica papaya linne*) muito empregada na indústria alimentícia, cosmética e farmacêutica.

A papaína tem sido utilizada *in natura* ou diluída no tratamento de feridas em pacientes com diferentes características e faixas etárias, sem o relato de efeitos colaterais. No entanto, pacientes que apresentam reação alérgica ao látex também podem apresentá-la à papaína. Por ser uma enzima proteolítica, a papaína poderia agir destruindo o tecido sadio; entretanto, isso não ocorre por causa da presença de uma antiprotease plasmática, a antitripsina, que impede sua ação proteolítica em tecidos considerados normais. O mesmo não ocorre no tecido desvitalizado, que não possui a antiprotease. Se a concentração da enzima superar a antiprotease, ocorre destruição do tecido sadio, que pode ser visualizado através do sangramento e do relato de dor do paciente.

A preparação da formulação no momento do uso exige pessoal treinado e qualificado para que sejam evitados erros na concentração da solução, assim como também para evitar a contaminação microbiana do produto. Na aplicação da papaína, é importante a proteção da área perilesional, pois o exsudato pode macerar e agredir essa região, causando queimação e dor.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Ault KA. Epidemiology and maternal history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Ind D Obstet Gynecol* 2006; 1-5.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2010; 59(RR12):1-110. Disponível em: [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr).
4. Ferreira AM. O uso de papaína no tratamento de feridas. Curativos, estomias e dermatologia. Uma abordagem multiprofissional. São Paulo: Martinari, 2010.
5. Ferreira AM, Watanabe E, Nascimento AP, Andrade D, Ito IY. Atividade antibacteriana in vitro de geis com diferentes concentrações de papaína. *Rev Eletr Enf* 2008; 10(4):1035-40. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a15.htm>. Acessado em: junho de 2012.
6. Pereira ACC, Menezes MLB, Maia AF, Barros RCR, Carmo DS. Condiloma gigante anogenital em menina de 12 anos vítima de abuso sexual. *Relato de Caso. DST J Bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2):141-4.
7. Rehme MFB, Carvalho NS, Ihlenfeld MFK, Chuery ACS. Condiloma. Acuminado em crianças e adolescentes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20(7):377-80.
8. Schurer ME, Tortolero-Luna G, Addler-Storhz. Human papilloma virus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:727-46.
9. Zur Hausen. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Câncer* 2002; (2):342-50.

## Questões

### 1. O que é condiloma acuminado?

- a. Lesão bolhosa.
- b. Lesão ulcerada.
- c. Lesão purulenta.
- d. Lesão verrucosa.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. São tratamentos do condiloma acuminado vulvar, exceto:

- a. Criocauterização com CO<sub>2</sub>.
- b. Quimiocauterização com 5-fluorouracil.
- c. Imunoterapia com imiquimod.
- d. Cauterização com *laser*.
- e. Hormonoterapia com tamoxifeno.

### 3. O que é tumor de Buschke-Löwenstein?

- a. Condiloma acuminado gigante.
- b. Aplasia medular.
- c. Metástase de tumor induzido pelo HPV.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



José Alcione Macedo Almeida

José Maria Soares Júnior

Lana Maria de Aguiar

## IDENTIFICAÇÃO

B.M.R., 7 anos de idade, branca, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Mancha branca na vulva, pouco pruriginosa há cerca de 1 ano.

**História pregressa da moléstia atual** Acha que a mancha surgiu após trauma local ao andar de bicicleta. Não fez qualquer tratamento para o caso.

**Antecedentes pessoais** Nasceu de parto normal, a termo e pesando 2.900 g; desenvolvimento psicomotor normal. Nega desenvolvimento das mamas.

**Antecedentes familiares** Nega caso semelhante na família; nega diabetes.

## EXAME FÍSICO

### Geral

Bem nutrida, hidratada, eupneica, corada, acianótica e anictérica. Palpação da tireoide normal. Ausência de cicatriz ou outras lesões dermatológicas.

### Ginecológico

- Mamas: Infantis.
- Abdome inferior: NDN.

- OGE: Ausência de pelos pubianos. Presença de lesão esbranquiçada, tênue, em volta do clitóris (sem envolvê-lo) e dos grandes lábios, não atingindo períneo.

### **HIPÓTESE DIAGNÓSTICA**

- Líquen escleroso vulvar.

### **EXAMES COMPLEMENTARES**

#### **Laboratoriais**

- Hemograma, glicemia, ureia e creatinina normais.
- Biópsia: Líquen escleroso, sem atipias.

### **PRIMEIRO RETORNO**

Com o diagnóstico confirmado, foi prescrito propionato de testosterona a 2% para uso tópico, diariamente, por 10 dias; pausa por 5 dias, e uso por mais 10 dias caso persistisse o prurido.

### **SEGUNDO RETORNO**

No retorno, após 60 dias, a mãe informou que o prurido continuava, porém, com fraca intensidade. Ao exame, constataram discreto aumento do clitóris e lesão da pele com cor avermelhada. Foi suspenso o uso de testosterona e receitado anti-histamínico.

### **TERCEIRO RETORNO**

Após 30 dias, a paciente retornou informando que não teve mais prurido desde o segundo dia do uso da nova medicação. Foi então explicado o prognóstico da doença à mãe da criança e foi orientado o uso de anti-histamínico sempre que surgisse prurido.

A paciente frequentou o ambulatório regularmente durante 2 anos, sem modificação do quadro.

### **QUARTO RETORNO**

Aos 22 anos de idade, a paciente retornou ao ambulatório, informando que, desde os 9 anos de idade, não teve mais prurido. Teve menarca aos 12 anos de idade e logo percebeu a ausência da mancha vulvar. Iniciou atividade sexual aos 18 anos de idade, sem queixas. Usa camisinha como método de proteção e solicitou “pílula” anticoncepcional. Ao exame ginecológico, não se constatou qualquer lesão. Foi então prescrito anticoncepcional oral combinado.

### **COMENTÁRIOS**

O caso relatado foi diagnosticado quando a criança tinha 7 anos de idade. Os sintomas surgiram aos 6 anos de idade, e a queixa da paciente era de mancha branca pruriginosa na vulva, o que está de acordo com publicações na literatura.



A lesão vulvar geralmente se apresenta como mancha nacarada, em forma de “8 invertido”. No entanto, algumas podem ser róseo-claras ou brancas tênues e bem delimitadas, podendo passar despercebidas em alguma consulta. No caso da paciente em questão, a lesão era tênue e não atingia a região perineal.

Em crianças, o diagnóstico deve ser clínico, avaliando-se a resposta terapêutica e evitando-se a biópsia. Neste caso, a biópsia foi realizada porque a paciente fez parte de um protocolo de pesquisa, o que também se justifica por se tratar de lesão não muito característica.

O tratamento desta paciente foi, inicialmente, realizado com testosterona, que era o fármaco usado na época. Em virtude de efeito adverso, conhecido e citado pelos autores consultados, a medicação foi suspensa. Atualmente, o medicamento de escolha é o corticosteroide de alta potência.

Embora o LE seja uma doença para a qual ainda não se conhece tratamento que leve à cura, em alguns casos, pode haver remissão espontânea quando a criança atinge a puberdade. A paciente deste caso, enquadrou-se nos 3 a 25% com remissão espontânea com o advento da puberdade. Esse fato confirma a necessidade de orientação à família e à paciente quanto ao prognóstico e ao seguimento médico até a puberdade.

Embriologicamente, a vulva deriva de 3 folhetos, o que faz com que suas respostas a hormônios sejam diferentes (o mesoderma é estrogênio responsável) e que tenham grande potencial para várias doenças. Algumas dermatoses têm predileção pela vulva, como é o caso do líquen escleroso (LE).

Conhecido desde 1887, quando foi descrito por Hallopeau, o LE pode surgir em qualquer idade, com dois picos de incidência: na pré-puberdade e na pós-menopausa. Sua prevalência é de 1:900 em crianças e pré-púberes.

Em média, os sintomas do LE em crianças surgem por volta dos 5 anos de idade e o diagnóstico é realizado em torno dos 6 a 7 anos de idade.

Inúmeras teorias já foram propostas para explicar a etiologia do LE, que provavelmente seja multifatorial. O fato de haver maior incidência da doença em pacientes na pré-puberdade e após a menopausa sugere a participação hormonal na sua etiopatogenia. Friedrich e Kalra encontraram uma anormalidade no metabolismo androgênico, defeito na 5-alfa-redutase nas mulheres com LE, mostrando uma diminuição de di-hidrotestosterona e androstenediona nessas pacientes. Entretanto, nem estrogênio nem testosterona trouxeram benefícios ao tratamento e à profilaxia da doença.

Existe grande relação do LE com desordem do sistema imune. Powell et al. encontraram história familiar de LE em 17% dos casos, doenças autoimunes associadas em 14% e história familiar de doença autoimune em 64%.

Foi pesquisada a relação entre papilomavírus humano (HPV) e LE, não sendo encontrada relação significativa, embora, nos homens, possa haver associação.

O LE vulvar tem seu diagnóstico embasado na clínica. Na infância, os principais sintomas são prurido e mancha hipocrômica na vulva, com 80 e 20% dos casos, respecti-



vamente, além de disúria e constipação intestinal. Em crianças, deve-se instituir o tratamento e a biópsia somente será realizada nos casos em que não houver resposta ao tratamento.

A história e o exame físico são essenciais para o diagnóstico do LE, que tem expressão clínica variável e recorrente, e não existe importante correlação dos sinais com os sintomas. Cerca de 1/3 das pacientes são assintomáticas.

O LE geralmente é representado por lesão branco-nacarada, simétrica, acometendo toda a vulva (clitóris, grandes e pequenos lábios), períneo e região perianal, formando a figura de “8 invertido”. A pele pode apresentar-se apergaminhada e, com frequência, é bastante friável e com telangiectasias, púrpuras, escoriações, fissuras e ulcerações. Podem ocorrer, também, atrofia e absorção dos pequenos lábios, alteração do clitóris e retenção urinária.

Alguns casos podem apresentar lesões róseo-claras ou pouco esbranquiçadas, bem delimitadas, que, muitas vezes, passam despercebidas ao exame físico. Diferentemente do que ocorre com o líquen plano, a mucosa vaginal raramente é acometida.

Em crianças, a manifestação precoce do LE pode ser a fusão dos pequenos lábios. Como as crianças nem sempre são avaliadas por especialistas, isso pode retardar o diagnóstico fazendo com que a paciente seja submetida a procedimentos invasivos desnecessários.

O LE é uma doença para a qual ainda não se conhece tratamento que leve à sua cura, e o seguimento longo é necessário. Em alguns casos, pode haver remissão espontânea quando a criança atinge a puberdade. No entanto, estudos sugerem que entre 75 e 97% das pacientes continuarão apresentando sintomas após essa fase e necessitarão de tratamento prolongado.

Os objetivos ao se realizar um tratamento são controlar os sintomas e prevenir as alterações estruturais.

O uso de corticosteroide tópico de alta potência (clobetasol) proporcionou melhora clínica e histológica e, atualmente, faz parte da primeira linha de medicamentos para o tratamento dessa dermatose.

Efeitos colaterais podem surgir com essa medicação, como queimação, irritação, secura local e atrofia. Recomenda-se o período de 2 a 4 semanas com corticosteroide tópico de alta potência (clobetasol) e manutenção com corticosteroide de menor potência (hidrocortizona) ou menor número de aplicações, necessárias para o controle dos sintomas. O controle das lesões deve ser feito a cada 3 meses.

O uso de testosterona é controverso e existem dúvidas quanto à sua eficácia. Em 1 ano de avaliação, 70% das pacientes abandonaram o uso de testosterona pela falta de resultados, enquanto que apenas 10% desistiram do tratamento com clobetasol. A testosterona possui efeitos colaterais virilizantes, como aumento do clitóris e engrossamento da voz.



Tacrolimus e pimecrolimus são fármacos com atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, que foram introduzidos como medicação de segunda linha para dermatite atópica. Essa medicação no tratamento de LE vem alcançando sucesso. O pimecrolimus se mostrou seguro para o tratamento de eczema em crianças, sem causar atrofia da derme, estrias, queimação ou inibição do eixo hipotálamo-hipófise.

O pimecrolimus a 1%, 2 vezes ao dia, no final de 3 meses de tratamento, apresentou resolução dos sintomas de prurido e queimação. Ainda não existem estudos sobre o uso prolongado de tacrolimus para o tratamento de LE, mas sabe-se que, embora não sejam medicamentos genotóxicos, seu uso pode prejudicar a ação do sistema imune local.

Anti-histamínicos são indicados para aliviar o prurido. Informação sobre a doença e participação em grupos de apoio devem ser oferecidas e incentivadas.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Almeida JAM, Ramos LO, Bastos AC, Carvalho FM. Vulvar dystrophy in childhood. Clinical and diagnostic aspects. *Rev Bras Ginec Obstet* 1996; 18(5):393-8.
2. Araujo MMV, Souza MCB, Azevedo LMS, Simoes PM. Líquen escleroso vulvar na infância e adolescência. *Ginec Obstet* 1994 3(5):99-103.
3. Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, Stolar Z, Abramovici H. Clobetasol dipropionate 0,05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:80-4.
4. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004; 140(6):702-6.
5. Friedrich Jr EG, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984; 310(8):488-91.
6. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther* 2004; 17(1):28-37.
7. Gibbon KL, Bewley AP, Salisbury JA. Labial fusion in children: a presenting feature of genital lichen sclerosus? *Pediatr Dermatol* 1999; 16(5):388-91.
8. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(1):35-7.
9. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopie B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59(5):500-16.
10. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity – a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988; 118(1):41-6.
11. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 76(3):405-10.
12. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002; 147(4):640-9.
13. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:803-6.

14. Ridley CM, Frankman O, Jones ISC, Pincua SH, Winkinson EJ. New nomenclature for vulvar disease:international society for the study of vulvar disease. Human pathology 1989; 20:495-50.
15. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. Int J Dermatol 2006; 45(9):1104-6.
16. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus:pathophysiology and treatment. Am J Clin Dermatol 2004; 5(2):105-25.
17. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosus. Clin Obstet Gynecol 2005; 48(4):808-17.

## Questões

**1. Mancha nacarada em forma de “oito” na vulva de crianças é sugestiva de:**

- a. Sinéquia de pequenos lábios.
- b. Vulvovaginite.
- c. Líquen escleroso.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. São tratamentos para o líquen escleroso vulvar na criança, exceto:**

- a. Tratamento com clobetasol.
- b. Tratamento com hidrocortisona.
- c. Tratamento com androgênio.
- d. Tratamento com ácido tricloroacético a 90%.
- e. Tratamento com glicocorticoide.

**3. Qual é a prevalência do líquen escleroso vulvar em crianças?**

- a. 1:900.
- b. 1:90.
- c. 1:9.000.
- d. 1:9.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



# Tumor Desmoide Extra-abdominal em Adolescente

C A S O 110

Encarnação Rodriguez Galvez Laghai

José Maria Soares Júnior

José Alcione Macedo Almeida

Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

F.N.P., 15 anos de idade, branca, solteira, estudante, católica, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** A paciente foi encaminhada por um hospital da região da Grande São Paulo por apresentar caroço na “virilha” esquerda há cerca de 1 ano, de crescimento lento, suspeita de linfogranuloma.

**História pregressa da moléstia atual** NDN.

**Antecedentes pessoais** NDN.

**Antecedentes familiares** Mãe e avô têm hipertensão arterial sistêmica, ambas controladas com medicação específica. Não conhece casos de neoplasia na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 14 anos de idade. Os ciclos têm duração de 6 dias, a cada 30 dias. Nega atividade sexual.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, acianótica e anictérica.
- Pescoço: Palpação de tireoide normal, ausência de adenomegalias.

- ACR: BNF, sem sopros; MV normal.
- Pulso: 72 bpm.
- FC: 88 bpm.
- FR: 21 bpm.
- PA: 110 × 70 mmHg.
- TAX: 35,8°C.
- Abdome superior: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, normais à palpação, expressão negativa, Tanner IV/V.
- Abdome inferior: Plano, flácido, sem massas palpáveis, ruídos hidroaéreos presentes.
- OGE: Pilificação adequada para sexo e idade; formações labiais e clitóris normais; hímen íntegro e com orifício circular.
- Na região inguinal esquerda, palpou-se tumor fibroelástico, móvel, de contornos bem definidos, medindo 4,0 × 2,0 cm, forma ovoide, pouco doloroso à palpação, móvel, sem sinais flogísticos (Figura 1).

### EXAMES COMPLEMENTARES

#### De imagem

*Ultrassonografia pélvica transabdominal e da região inguinal (realizada em 19/4/2002)*

- Útero: 62 mm × 36 mm × 26 mm, eco endometrial 9 mm.
- OD: 25,0 mm × 17,0 mm × 21,0 mm.
- OE: 22,0 mm × 18,0 mm × 19,0 mm.



**Figura 1** Tumor em região inguinal. 



- Fundo de saco de Douglas: Livre.
- Região inguinal esquerda: Presença de massa ovoide sólida medindo 53,0 mm × 24,0 mm × 34,0 mm.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico sindrômico

- Tumor inguinal.

TRATAMENTO

- Ressecção cirúrgica do tumor inguinal com margens de segurança.
- Biópsia por laparoscopia dos ovários.

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

- Tumor inguinal: O perfil imuno-histoquímico é compatível com neoplasia de linhagem mesenquimal, com diferenciação miofibroblástica.
- Ovários sem anormalidade.
- Imuno-histoquímico: Foram pesquisados os seguintes antígenos pela técnica de imunoperoxidase (ABC) com os resultados da Tabela 1:

Tabela 1 Resultados do exame imuno-histoquímico

Antígeno	Resultado
Vimentina	Positiva
Proteína S-100	Negativa
Actina HHF-35	Positiva (focal)
Actina de músculo liso	Positiva (focal)
CD34	Negativo
EMA	Negativo

Diagnóstico etiológico

- Tumor desmoide extra-abdominal.

SEGUIMENTO

A paciente continua o seguimento em ambulatório há 10 anos, com intervalos de 6 meses. O exame físico e a ultrassonografia da região apresentam-se sempre normais.

## COMENTÁRIOS

Apesar da incidência do tumor desmoide ser mundialmente estimada em torno de 2 a 4 pessoas por milhão/ano – o que significa, em média, 530 novos casos anuais no Brasil –, acredita-se que, na prática, o número real dos pacientes afetados por essa enfermidade seja significativamente maior, considerando-se a falta de:

- Acesso das populações rurais e/ou carentes aos centros de medicina de ponta;
- Reconhecimento adequado desse tipo de tumor entre os patologistas;
- Terminologia padronizada e esclarecedora para descrevê-los.

Por outro lado, em virtude da falta de um protocolo consistente e confiável de documentação e da publicação sistemática, os trabalhos de compilação de dados estatísticos relevantes sobre os tumores desmoides não foram efetivamente realizados e, assim, as fontes globais de informações continuam bastante escassas.

No seguimento dessa paciente, foi adotada conduta conservadora, consistindo em consultas e ultrassonografia semestralmente, por causa da ressecção cirúrgica com a retirada total do tumor, com amplas margens de segurança livres, o que está de acordo com dados de Latchford et al. Também foi levado em consideração que a quimioterapia e/ou outro tratamento medicamentoso coadjuvante, de controvertido valor terapêutico, e a imaturidade esquelética da paciente, adolescente na época, poderiam tornar a radioterapia complementar uma opção terapêutica de risco elevado. Além disso, deve-se considerar que, em muitos casos, os efeitos colaterais da terapêutica superaram os sintomas causados pelo próprio tumor; portanto, o tratamento conservador em pacientes assintomáticas, ou com margens cirúrgicas livres de tumor, deve sempre ser considerado.

Ressalte-se, ainda, o enigma do tumor desmoide quanto à sua capacidade de regressão espontânea. Assim, qualquer proclamação de intervenção terapêutica bem-sucedida deve ser vista com certo ceticismo.

A palavra desmoide deriva do grego *desmos*, que significa banda ou faixa, e se refere à consistência desse tipo de tumor, com aparência de tendão. Os tumores desmoides, conhecidos como fibromatoses musculoaponeuróticas ou fibromatoses agressivas, são neoplasias não encapsuladas e histologicamente benignas, que se originam de estruturas fasciais ou musculoaponeuróticas, constituídas por proliferações fibroblásticas, e caracterizadas por comportamento localmente agressivo e infiltrante, por elevada incidência de recidiva pós-cirúrgica, e por ínfimo potencial metastático. Tumores desmoides são raros – responsáveis por 0,03% de todas as neoplasias –, mas podem ser encontrados em qualquer local do corpo. Podem surgir em ambos os sexos, independentemente de raça ou grupo étnico, e em qualquer faixa etária, sendo mais prevalentes em pacientes entre 10 e 40 anos de idade. Os tumores desmoides extra-abdominais são mais comumente encontrados na cintura escapular, na região cervical, na parede torácica, e na região inguinal, ocorrendo, com maior frequência, em adolescentes e adultos jovens, especialmente



em mulheres em idade reprodutiva. Todavia, os tumores desmoides localizados na parede abdominal têm sua maior incidência no período gestacional e puerperal, principalmente nas pacientes que foram submetidas a parto cesariano, o que sugere o possível papel que as proliferações fibroblásticas reativas e a estimulação hormonal podem exercer nesses tumores. Nos casos dos tumores desmoides abdominais, a estrutura mais frequentemente atingida é a parede anterior e, especificamente, o músculo reto abdominal.

Deve-se ressaltar que, apesar de sua histologia benigna e de seu baixo potencial metastático, a tendência do tumor desmoide é causar infiltrações locais significativas que, por sua vez, podem resultar em deformidade, morbidade, e até mortalidade, por causa da sua ação compressiva e de seu potencial obstrutivo de órgãos e estruturas nobres. A associação dos tumores desmoides com polipose adenomatosa familiar (PAF) e especialmente sua variante clínica, denominada síndrome de Gardner – em que, além da polipose cólica, pode, ao mesmo tempo, detectar tumores cutâneos, como lipomas e cistos epidermóides, osteomas, malformações dentárias, e retinopatia hiperpigmentada congênita –, já é bem conhecida e documentada. Tumores desmoides ocorrem com frequência bem maior (isto é, 10 a 15%) nos pacientes com PAF, uma doença de caráter autossômico congênito, causada pelas mutações do gene *APC* (*Adenomatous polyposis coli*), que poderiam não só predispor o portador dessas mutações à síndrome de Gardner como também a tumores desmoides.

O tumor desmoide tem o diagnóstico dificultado porque pode surgir em qualquer parte do corpo e ser assintomático por algum tempo. Os sintomas mais comuns são: inchaço local ou massa sem dor; obstrução intestinal, quando os tumores forem abdominais; dor local ou dor à compressão, causada por nervos ou músculos comprimidos; dificuldade em deambular, quando o tumor se localiza na perna. Além do estudo imuno-histoquímico e da biópsia e sua análise anatomopatológica, podem ser usados os seguintes exames radiológicos para diagnosticar e avaliar os tumores desmoides: ultrassonografia; tomografia computadorizada (TC); ressonância magnética (RM); e PET Scan, dependendo da localização do tumor. Esses métodos de diagnóstico por imagem ajudam a determinar a extensão do tumor e sua relação com as estruturas próximas, proporcionando informações úteis, principalmente na ressecção cirúrgica. Lembrando que a RM oferece maior definição do que a TC em delinear a extensão dos tecidos envolvidos e no controle pós-cirúrgico da recidiva desses tumores; portanto, é o método diagnóstico e de controle pós-operatório preferencial. Também é importante ressaltar que os tumores desmoides podem ser facilmente confundidos com fibrossarcoma não metastático ou fibrossarcoma grau I, que fazem parte do diagnóstico diferencial, entre outros, como PAF e sua variante clínica denominada síndrome de Gardner. As proliferações fibroblásticas reativas, causadas por traumas, dilacerações musculares ou injeções intramusculares, também podem apresentar um quadro clínico e citológico bem similar.



## TRATAMENTO

Nos regimes de tratamento e controle local do tumor desmoide, devem-se sempre considerar os seguintes objetivos: a cura da doença ou, pelo menos, o controle local, a maior preservação da função da região afetada, e o melhor resultado estético.

Apesar de não se ter ainda um protocolo otimizado para o tratamento dos tumores desmoides claramente estabelecido, uma visão multidisciplinar envolvendo esquemas terapêuticos (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, interferon-alfa e regimes de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais) são, geralmente, empregados, dependendo da localização, da extensão a órgãos vitais e da história de recidiva. No entanto, na maioria dos casos, como nas mulheres jovens sintomáticas, o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica, que deve ser feita com amplas margens de segurança, no intuito de diminuir os altos índices de recidiva local. Mesmo assim, o índice de recidiva pós-cirúrgica é bastante elevado (isto é, em média, 40% dos casos, sendo significativamente ainda maior em crianças) em razão do comprometimento de estruturas nobres, intimamente associadas à massa tumoral, dificultando a ressecção segura das margens tumorais. Entretanto, o resultado da intervenção cirúrgica é geralmente bem mais favorável quando associado a outras modalidades terapêuticas, particularmente radioterapia. A radioterapia deve ser considerada com muita cautela e como última opção terapêutica nas pacientes com sistema esquelético imaturo por causa do risco de provocar distúrbios de desenvolvimento, contraturas musculares permanentes e malignidade secundária.

Nas pacientes inoperáveis, as opções de terapias coadjuvantes citadas, como radioterapia (3D conformal ou de intensidade modulada), quimioterapia com agentes citotóxicos (methotrexate, vinblastina), interferon-alfa, tratamentos medicamentosos com antiestrogênicos (tamoxifeno), antineoplásicos (doxorubicina, vincristina), imunossuppressores (ciclosporina), corticosteroides (prednisona), anti-inflamatórios não hormonais (indometacina, sulindac), além de novos medicamentos (gleevec, pirfenidone), podem ser consideradas. Novas modalidades de tratamento dos tumores desmoides, como terapia intralesional (baseada na aplicação de soluções irritativas, como, por exemplo, o ácido acético, diretamente no tumor ou na sua vizinhança) e ablação por radiofrequência (aplicada com agulha diretamente no tumor), também podem resultar em controle local em alguns casos.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Buitendijk S, van de Ven CP, Dumans TG, den Hollander JC, Nowak PJ, Tissing WJ et al. Pediatric aggressive fibromatosis: a retrospective analysis of 13 patients and review of literature. *Cancer* 2005; 104(5):1090-9.
2. Dalén BP, Bergh PM, Gunterberg BU. Desmoid tumors: a clinical review of 30 patients with more than 20 years follow-up. *Acta Orthop Scand* 2003; 74(4):455-9.



3. Duggal A, Dickinson IC, Sommerville S, Gallie P. The management of extra-abdominal desmoid tumours. *Int Orthop* 2004; 28:252-6.
4. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, Kulig A. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol* 2006; 57(1):5-15.
5. Hosalkar HS, Fox EJ, Delaney T, Torbet JT, Ogilvie CM, Lackman RD. Desmoid tumors and current status of management. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):53-63.
6. Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, Rogers PA, Phillips RK. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93(10):1258-64.
7. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25(13):1785-91.
8. Mariani A, Nascimento AG, Webb MJ, Sim FH, Podratz KC. Surgical management of desmoid tumors of the female pelvis. *J Am Coll Surg* 2000; 191(2):175-83.
9. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Morris CG, Hochwald SN, Scarborough MT. Aggressive fibromatosis. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(2):211-5.
10. Merchant TE, Nguyen D, Walter AW, Pappo AS, Kun LE, Rao BN. Long-term results with radiation therapy for pediatric desmoid tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1267-71.
11. Okuno S. The enigma of desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7(6):438-43.
12. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Papaparaskeva KT, Galanis EC, Soucacos PN. Current trends in the management of extra-abdominal desmoid tumors. *World Journal of Surgical Oncology* 2006; 4:21.
13. Reitamo JJ, Hayry P, Nykyri E, Saxen E. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finish population. *Am J Clin Pathol* 1982; 77(6):665-73.
14. Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:565-71.
15. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Edmond HP. Desmoid tumors. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:701-6.
16. Speake D, Evans DG, Lalloo F, Scott NA, Hill J. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg* 2007; 94(8):1009-13.
17. Spiegel DA, Dormans JP, Meyer J, Himmelstein B, Mathur S, Asada N, Womer RB. Aggressive fibromatosis from infancy to adolescence. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1999; 19(6):776.
18. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, Philp CR, Neale KF, Tomlinson IP et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53(12):1832-6.
19. Takeshima Y, Nakayori F, Nakano T, Shimizu K, Yamashita Y, Toge T et al. Extra-abdominal desmoid tumor presenting an intrathoracic tumor: case report and literature review. *Pathol Int* 2001; 51:824-8.
20. Wagstaff MJ, Raurell A, Perks AG. Multicentric extra-abdominal desmoid tumours. *Br J Plast Surg* 2004; 57(4):362-5.

## Questões

**1. O objetivo do tratamento do tumor desmoide extra-abdominal é:**

- a. Cura da doença.
- b. Controle local da doença.
- c. Preservação da função da região afetada.
- d. Resultado estético bom.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. São opções de tratamento para tumor desmoide extra-abdominal nas mulheres que não podem ser operadas, exceto:**

- a. Radioterapia.
- b. Quimioterapia com agentes citotóxicos.
- c. Quimioterapia com interferon-alfa.
- d. Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, como o tamoxifeno.
- e. Tratamento com células-tronco.

**3. São novas modalidades de tratamento dos tumores desmoides extra-abdominais, exceto:**

- a. Terapia com ácido acético intratumoral.
- b. Radiofrequência.
- c. Ultrassonografia do paciente.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



# Corrimento Vaginal Crônico por Corpo Estranho Intravaginal em Criança

C A S O 111

José Alcione Macedo Almeida

José Maria Soares Júnior

Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

K.R.R.A., 6 anos de idade, branca, natural e procedente de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Corrimento vaginal há 2 anos.

**História pregressa da moléstia atual** Corrimento vaginal escuro e com “odor fétido” há 2 anos, precedido de sangramento vaginal, em pequena quantidade, por alguns dias. Procurou médicos por diversas vezes e eles diziam que o corrimento era “coisa da cabeça da mãe”. A mãe da criança informa, também, que, quando sua filha recebeu tratamento para amigdalite, houve melhora do corrimento.

**Antecedentes pessoais** Alguns episódios de faringite/amigdalite.

**Antecedentes familiares** NDN.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bem nutrida, corada, hidratada, acianótica, anictérica e afebril. Ausência de lesões na pele.
- Cardiorrespiratório: Sem alterações.
- Abdome: Flácido, indolor à palpação.

- RHA: Presentes e normais.
- DB: Negativa.

### **Ginecológico**

- Mamas: Não desenvolvidas, compatíveis com a idade.
- OGE: Clitóris e formações labiais normais para sexo e idade. Hímen íntegro, com orifício circular. Corrimento fluído do interior da vagina, em pouca quantidade, escuro e fétido.
- Toque retal: Paredes retais íntegras. Presença de estrutura alongada, de consistência sólida, fixa, com limite inferior a 3,0 cm e à direita do introito vaginal, sem definição da extremidade superior, parecendo estar entre a vagina e o reto.

### **HIPÓTESE DIAGNÓSTICA**

- Corpo estranho vaginal.

### **EXAMES COMPLEMENTARES**

#### **De imagem**

Após analisar a radiografia da pelve (Figura 1), que mostrou corpo estranho sólido, optou-se por fazer ultrassonografia pélvica para determinar a localização exata do corpo estranho.



**Figura 1** Radiografia da pelve que identifica corpo estranho.



*Ultrassonografia pélvica*

- Útero em AVE, contornos regulares.
- Ecotextura do parênquima característica. Medidas:  $1,9 \times 0,9 \times 1,4$  cm e volume de  $1,2 \text{ cm}^3$ .
- Ovários: Aspecto normal.
  - OD:  $1,7 \times 0,9 \times 1,3$  cm e volume de  $1,0 \text{ cm}^3$ .
  - OE:  $1,2 \times 0,9 \times 1,2$  cm e volume de  $0,9 \text{ cm}^3$ .

Imagem hiperecogênica formadora de sombra acústica posterior medindo 4,1 cm no maior eixo, localizada em região parauterina direita, paralela ao maior eixo uterino.

*Ressonância magnética (Figura 2)*

- RM da pelve.
- Útero e ovários com dimensões e morfologia normais para a idade.
- Imagem tubuliforme, sugestiva de corpo estranho, aparentemente localizado no interior da vagina, com extremidade superior no fórnice vaginal direito, medindo  $4,1 \times 1,0 \times 1,0$  cm.



**Figura 2** Ressonância magnética.



## DISCUSSÃO

No caso apresentado, percebem-se situações opostas de sub e supervalorização na conduta médica. Primeiro, pela história, fica evidente que a queixa clínica não foi valorizada, contrariando os ensinamentos das publicações médicas. Isso pode ser justificado pelo conhecimento que se tem de que, na maioria dos casos, trata-se simplesmente de higiene precária dos genitais da criança.

Por outro lado, o exame ginecológico foi negligenciado em muitas das consultas médicas até que, em uma delas, pensou-se na hipótese de corpo estranho e iniciou-se a investigação, que culminou com o diagnóstico final. De acordo com a experiência do serviço da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP, muitos casos são diagnosticados e até resolvidos em uma consulta de pronto-socorro. Em criança que colabora, com o auxílio de uma seringa e soro fisiológico, lava-se a vagina e retiram-se fragmentos de papel ou pequenos grãos. Com o auxílio de uma pinça de dissecação, pode-se detectar o corpo sólido e, às vezes, retirá-lo (Figuras 3, 4 e 5).



**Figura 3** Exame retal sob anestesia. 66





**Figura 4** Corpo estranho sendo retirado após pressão ao toque retal. ☞

A supervalorização pode ser considerada pelo excesso de exames de imagem.

A imagem da radiografia da pelve (Figura 1) induziu a equipe a solicitar uma ultrassonografia pélvica, cujo laudo preocupou mais ainda, o que levou à opção pela RNM (Figura 2). Esta, finalmente, sugeriu que o corpo estranho estava localizado no interior da vagina, simplificando sua remoção.

Quando se suspeita de corpo estranho intravaginal, o toque retal é útil para o diagnóstico e, algumas vezes, é possível a remoção do corpo estranho com a pressão sobre a parede retal, de dentro para fora. Se a criança coopera, deve-se realizá-lo.

## COMENTÁRIOS

Na maioria das publicações, a vulvovaginite ou o corrimento genital são os principais motivos de consultas ginecológicas na infância.





**Figura 5** Imagem do objeto retirado. 

Não é recomendada cultura do corrimento em crianças, uma vez que não há diferença entre as crianças com corrimento e as assintomáticas. São bastante conhecidos os principais micro-organismos encontrados: *Staphylococcus epidermidis*, enterococos, *Streptococcus viridans*, difteroides e lactobacilos.

Também podem ser encontrados, em culturas vaginais de crianças, micro-organismos comuns nas infecções do trato respiratório superior.

Portanto, a história e o exame físico cuidadoso são essenciais para o diagnóstico. Mesmo sabendo que grande parte deve-se à higiene precária, não se deve excluir a hipótese de real vaginite.

Quando há constatação de infecção vaginal, deve-se sempre pensar na hipótese de corpo estranho intravaginal, principalmente se o corrimento for fétido e/ou sanguinolento. O abuso sexual deve ser pensado e investigado quando há detecção de doença de transmissão sexual.

Na infância, é relativamente comum a introdução de objetos variados na vagina, como grampos, grãos, fragmentos de papel higiênico, provocando pequeno sangramento. Se o objeto não for retirado de imediato, provoca infecção crônica até que seja diagnosticado e retirado. Esses objetos, que funcionam como corpo estranho, são introduzidos pela própria criança, em uma fase em que a curiosidade sobre os órgãos genitais é despertada. Em crianças maiores (pré-púberes), pode ser resultante de masturbação.

A complicação mais comum é a infecção secundária, caracterizada por corrimento fétido. As mais graves são as perfurações de vísceras, como bexiga e reto. Essa perfuração pode ocorrer no ato da introdução do objeto ou por migração, quando o corpo estranho permanecer por longo tempo.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Altchek A. Pediatric. Vulvovaginitis. *J Reprod Med* 1984; 29(6):359-75.
2. Biswas A, Das HS. An unusual foreign body in the vagina producing vesicovaginal fistula. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(4):257-9.
3. Cuadros J, Mazon A, Martinez R, Gonzalez P, Gil-setas A, Flores U et al. Spanish study group for primary care infection. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2):105-7.
4. Gerstner GJ, Grunberger W, Boschitsch E, Rotter M. Vaginal organisms prepubertal children with and without vulvovaginitis. A vaginoscopic study. *Arch Gynecol* 1982; 231:247-52.
5. Jaquier A, Stylianopoulos A, Hogg G, Grover S. Vulvovaginitis: clinical features, aetiology, and microbiology of the genital tract. *Arch Dis Child* 1999; 81:64-7.
6. Joishy M, Ashtekar CS, Jain A, Gonsalves R. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? *BMJ* 2005; 330:186-8.
7. Jones R. Childhood vulvovaginitis and vaginal discharge in general practice. *Fam Pract* 1996; 13(4):369-72.
8. Kokotos F, Adam HM. Vulvovaginitis. *Pediatrics in Review* 2006; 27:116-7.
9. MacAllister DW, Gudson JP. Vaginal foreign body of long duration in a child. *Arch Gynecol Obstet* 1973; 265:221-2.
10. Makwela MR. Paediatric vaginal discharge. *SA Fam Pract* 2007; 49(7):30-1.
11. Stricker T, Navratil F, Sennhauser FH. Vulvovaginitis in prepubertal girls. *Arch Dis Child* 2003; 88:324-6.
12. Striegel AM, Myers JB, Sorensen MD, Furness PD, Koyle MA. Vaginal discharge and bleeding in girls younger than 6 years. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1):2632-5.

## Questões

**1. São etiologias de sangramento genital anormal na infância, exceto:**

- a. Corpo estranho vaginal.
- b. Tumor botrioide.
- c. Rabdomiossarcoma vaginal.
- d. Tumor *phyllodes*.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. São micro-organismos encontrados, em geral, no corrimento genital, que acompanham o corpo estranho na vagina:**

- a. *Staphylococcus epidermidis*.
- b. *Streptococcus viridans*.
- c. Enterococos.
- d. *Neisseria gonorrhoeae*.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. São etiologias comuns de corrimento genital na criança, exceto:**

- a. Contaminação da flora intestinal.
- b. Infecção fúngica.
- c. *Enterobius vermicularis*.
- d. Clamídia.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



José Alcione Macedo Almeida

Eduardo Vieira da Motta

### IDENTIFICAÇÃO

A.M.J.L., 15 anos de idade, negra, solteira, natural de Minas Gerais, procedente de São Paulo (há 15 anos).

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente em uso de anti-inflamatório não hormonal, sem orientação médica. Pelo fato de o quadro de dor pélvica e episódios de febre (39°C) persistir sem melhora, procurou o pronto-socorro do HCFMUSP. Ainda no trajeto de casa para o hospital, percebeu a saída de “secreção purulenta” de odor fétido pela vagina.

**Antecedentes menstruais** Telarca e pubarca ocorreram entre os 10 e 12 anos de idade e menarca aos 13 anos de idade. Ciclos menstruais regulares, a cada 30 dias, com duração de 3 dias.

**Antecedentes sexuais** Primeiro coito aos 15 anos de idade; parceiro único.

**Métodos anticoncepcionais** Uso de camisinha, irregularmente, sem outro método contraceptivo. Nunca engravidou.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bem nutrida, corada, hidratada, anictérica, acianótica, eupneica, temperatura axilar 36,3°C.
- Altura: 1,55 m.
- Peso: 53,3 kg.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas e sem alterações, estágio V de Tanner.
- Abdome: Globoso, tenso, difusamente doloroso à palpação.
- DB: negativa.
- RHA: Normais. Palpou-se volumosa massa em hipogástrio, ocupando FID e flanco direito, que se estende até a cicatriz umbilical, com limites mal definidos, dolorosa à palpação.
- OGE: Normal para sexo e idade, hímen roto.
- Toque: Colo uterino fibroelástico, doloroso à mobilização. Fórnices vaginais abaulados, principalmente o posterior. Corpo uterino e anexos não identificados.
- Especular: Conteúdo purulento no fundo vaginal, em quantidade moderada. Após remoção desse conteúdo com gaze, identificou-se orifício fistuloso às 7 h, distante 1,0 cm do colo uterino, drenando secreção purulenta (Figura 1).
- Retal: Identificou-se abaulamento da parede retal anterior pela presença de massa endurecida, de mobilidade reduzida e pouco dolorosa.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

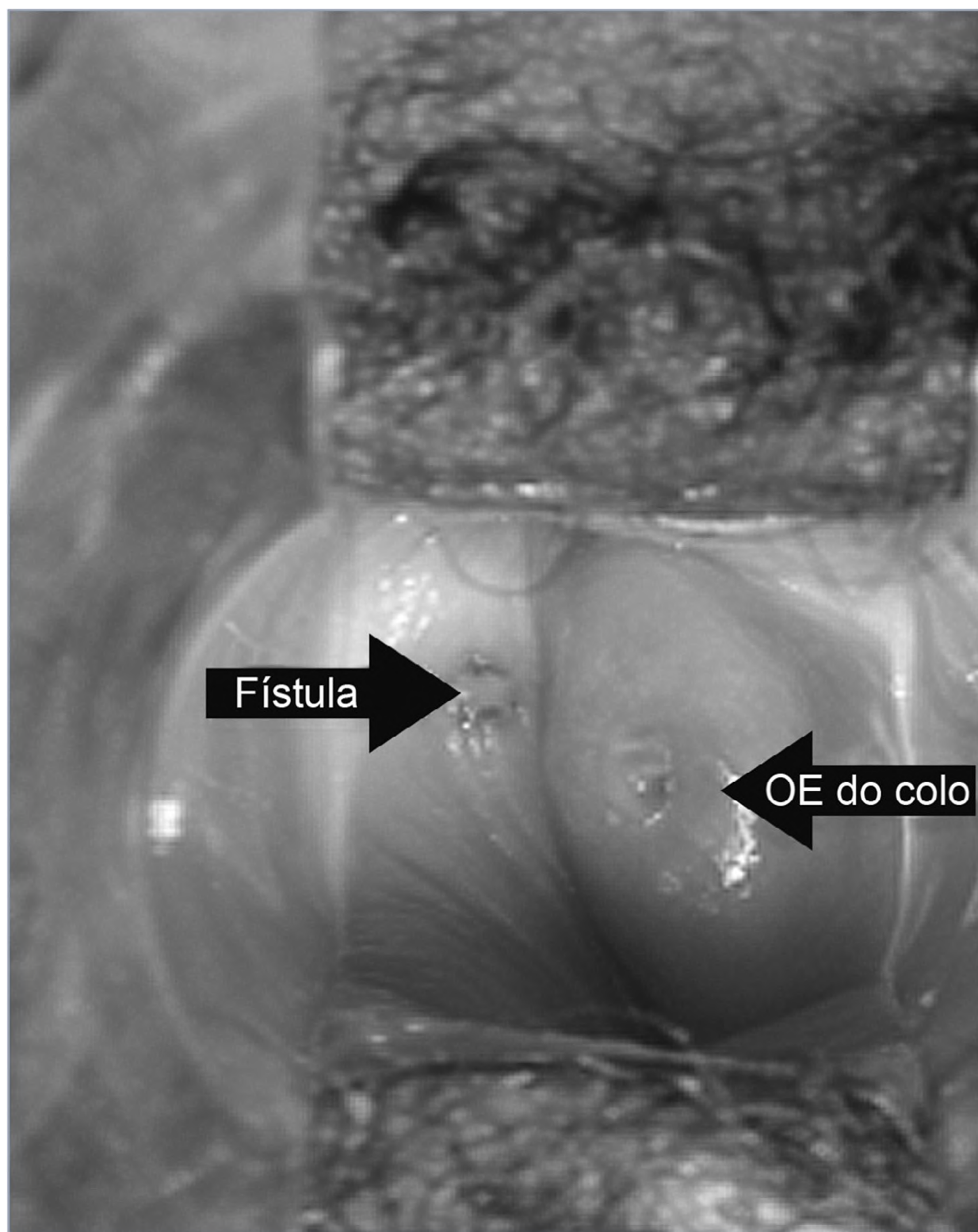
- Cultura do material vaginal: Negativa.
- Hemograma: Hb 8,0; 14.400 leucócitos, sem desvio; 688.000 plaquetas; ureia 32; creatinina 0,8; sódio 136; potássio 3,8 (normais).
- Sorologias para hepatites (B e C) e HIV: Negativas.

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica e transvaginal*

- Em 25/4/2005, o útero apresentava-se em AVF, contornos regulares e dimensões normais. Ecotextura preservada.
- Dimensões do útero:  $7,2 \times 4,2 \times 3,0$  cm, com volume estimado em 49,0 cm<sup>3</sup>.
- Endométrio centrado e homogêneo, com espessura de 0,41 cm.
- Cavidade uterina virtual.





**Figura 1** Fístula vaginal. ♂

OE: orifício esquerdo.

- Formação sólido-cística multiloculada e septada, de conteúdo anecogênico, com algumas áreas de conteúdo mais espesso, ocupando as regiões anexiais, de difícil mensuração. Essa formação desloca as alças lateralmente e está localizada anteriormente aos vasos ilíacos.
- Ovários não caracterizados.

### Conduta

A paciente foi mantida sem antibioticoterapia por causa do seu bom estado geral, da ausência de febre e de alterações ao leucograma.

### *Tomografia computadorizada de abdome e pelve*

Em 27/4/2005, foi identificada volumosa coleção multiloculada, com volume aproximado de 800 mL na cavidade pélvica, estendendo-se para a fossa ilíaca direita. A coleção tem íntimo contato com o cólon sigmoide, a bexiga, o útero e os ovários, que apresen-



tam cistos de até 3 cm de diâmetro. Foram encontradas, também, hepatoesplenomegalia homogênea e pequena quantidade de líquido livre peri-hepático.

### HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- DIP.
- Apendicite aguda.
- Diverticulite aguda.

### CONDUTA E EVOLUÇÃO

Após discussão conjunta com a clínica de radiologia, optou-se pela colocação de dreno do tipo *pig tail* em FID, guiada por ultrassonografia, sob anestesia local, e sem intercorrências, em 29/4/2005. A cultura do material drenado foi negativa.

A paciente permaneceu afebril, sem alteração do leucograma e foi mantida sem antibioticoterapia. Nova ultrassonografia da pelve foi realizada em 2/5/2005, e o resultado foi de formação sólido-cística multiloculada e septada, de conteúdo anecogênico, com algumas áreas de conteúdo mais espesso ocupando as regiões anexiais. Observou-se a presença de dreno de *pig tail* no interior da porção cística da coleção, medindo  $11,2 \times 4,2 \times 7,3$  cm. Volume residual estimado em 170,0 mL.

Em 5/5/2005, a paciente foi submetida à videolaparoscopia, sob anestesia geral. Foi detectada a presença de múltiplas aderências na cavidade abdominal, desde a pelve até a região perihepática. Útero de dimensões normais, apresentando aderências com alças intestinais; tubas uterinas edemaciadas; ovários com dimensões preservadas, friáveis e a ausência de neoplasia. Procedeu-se à lise de aderências frouxas entre o corpo uterino e as alças intestinais, sem intercorrências. Lise de aderências frouxas entre o corpo uterino e a tuba direita com saída de material purulento, em quantidade moderada, da região posterior do útero. Foi, então, realizada a lavagem da cavidade peritoneal e introduzida antibioticoterapia (cefexitina e doxiciclina).

A paciente permaneceu afebril durante o pós-operatório, recebendo alta hospitalar em bom estado geral e sem queixas, 48 horas após o procedimento cirúrgico. Completou o tratamento antibiótico ambulatorialmente por 14 dias com doxiciclina.

Retornou para novas avaliações após 7, 14 e 30 dias da alta, em bom estado geral e sem queixas. O abdome era flácido, discreta e difusamente doloroso à palpação, DB negativa, sem massas palpáveis. Ao exame especular, não se visualizava o orifício de trajeto fistuloso. Ao toque vaginal, o colo uterino era fibroelástico e indolor à mobilização. O corpo uterino tinha as dimensões preservadas e os anexos não palpáveis. A paciente estava assintomática na última consulta ambulatorial, em março de 2007.

### COMENTÁRIOS

A doença inflamatória pélvica (DIP) representa importante agravo à saúde da mulher, sendo que as adolescentes estão mais expostas, em especial, aquelas que não receberam



orientação sexual. A importância dessa afecção está na possibilidade do desenvolvimento de sequelas que levam à infertilidade, cujo risco se aproxima de 40% após episódio inicial e pode alcançar 75% após reinfecção. Além disso, 25% das mulheres podem desenvolver dor pélvica crônica, e 10%, gravidez ectópica. Cerca de 5% das pacientes podem desenvolver quadro de perihepatite infecciosa (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) durante o episódio agudo.

A infecção do trato genital superior frequentemente é polimicrobiana e está associada à transmissão sexual ou à vaginose bacteriana. Podem estar envolvidos os seguintes agentes: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides* sp, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* sp, *Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma* sp. Não genital: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces* e, em países em desenvolvimento, *Mycobacterium tuberculosis* e *Schistosoma* sp.

O diagnóstico clínico de DIP é muitas vezes difícil. Corrimento vaginal mucopurulento apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico, mas é pouco específico da afecção. Outros sintomas inespecíficos, como dor abdominal, dispareunia, corrimento vaginal e sangramento genital, podem sugerir a infecção. Processos infecciosos mais severos podem determinar comprometimento sistêmico, como febre, náusea e vômitos.

Os fatores de risco são aqueles que propiciam mudanças da flora vaginal e agentes de transmissão sexual são eles: dois ou mais parceiros nas 4 semanas precedentes ao início do quadro, não utilização de camisinha, tabagismo, uso de dispositivo intrauterino, ducha e lavagens vaginais.

Adolescentes apresentam maior risco de adquirir e desenvolver sequelas em decorrência de fatores biológicos, imunológicos, microbiológicos, epidemiológicos e comportamentais. Mulheres jovens apresentam menor imunidade de mucosas às doenças sexualmente transmissíveis, maior probabilidade de ectopia cervical, maior probabilidade de parceiros com infecção por clamídia e gonococo e menor independência para procurar serviços de saúde para tratamento e orientação. Esses fatores aumentam em até 10 vezes o risco de desenvolver DIP na adolescência, comparativamente a mulheres com mais idade. Segundo avaliação de adolescentes no interior americano, o risco de desenvolver DIP em adolescentes sexualmente ativas é de 1: 8 aos 15 anos de idade; 1: 10 aos 16 anos de idade; e 1: 80 aos 24 anos de idade. Esses números demonstram a importância da educação sexual e do rastreamento sistemático para doenças sexualmente transmissíveis em adolescentes. A antibioticoterapia, neste caso, foi baseada no achado laparoscópico e na possibilidade da presença de clamídia ou gonococo, independentemente da cultura.

Em função da variabilidade de sintomas, o diagnóstico se baseia nos critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) descritos a seguir:

- Critérios mínimos: Dor e espessamento anexial (sensibilidade de 95% em mulheres de risco), dor à mobilização do colo uterino, ausência de outras causas que justifiquem os sinais acima.



- Critérios complementares: Temperatura oral acima de 38,3°C, corrimento vaginal mucopurulento, leucócitos em esfregaço cervical (sensibilidade: 88,9%; especificidade: 19,4%), velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, proteína C reativa (PCR) elevada, identificação de infecção cervical por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*.

O diagnóstico definitivo se baseia no achado de endometrite em biópsia endometrial, em evidência ultrassonográfica de abscesso tubo-ovariano ou por confirmação laparoscópica do processo inflamatório e infeccioso.

Exames laboratoriais, como leucograma, VHS e PCR, auxiliam na avaliação do processo inflamatório e infeccioso, mas a ampla variabilidade de resultados reduz sua confiabilidade diagnóstica, especialmente em pacientes imunossuprimidas. Teste de gravidez e exame de sedimento urinário podem ser úteis no diagnóstico diferencial.

Os métodos de imagem, especialmente a ultrassonografia, podem ser úteis quando da presença de coleções pélvicas, como abscesso tubo-ovariano, espessamento endometrial, líquido livre em cavidade peritoneal, além da possibilidade de auxiliar em diagnóstico diferencial, como apendicite e gravidez ectópica.

Para o diagnóstico diferencial, devem ser considerados: apendicite, gravidez ectópica, endometriose, gastroenterite, doença inflamatória intestinal, síndrome do cólon irritável, adenite mesentérica, cistos ovarianos, torção anexial e cólica renal.

A apresentação clínica e o grau de comprometimento da DIP é variável, o que permite sua categorização em 4 estádios:

1. Dor no abdome inferior, dor à mobilização do colo uterino e anexial, associada a pelo menos 1 critério complementar do CDC.
2. Estádio 1 com sinais de peritonite.
3. Abscesso tubo-ovariano ao exame físico ou por ultrassonografia.
4. Abscesso tubo-ovariano roto.

Considerando o potencial de sequelas dessa afecção, aceita-se maior liberalidade no diagnóstico e na instituição terapêutica, mesmo na ausência de evidências laboratoriais e na indisponibilidade de propedêutica complementar.

O tratamento baseia-se no emprego de antibióticos, por via parenteral ou oral, sendo que a eficácia – desde que adequadamente realizada – independe da via de administração. Algumas situações indicam que a paciente seja inicialmente hospitalizada e receba tratamento por via parenteral: impossibilidade de excluir diagnóstico diferencial, como apendicite, gravidez, má resposta à terapêutica oral prévia; impossibilidade ou incapacidade de tolerar regime oral ambulatorial; quadro clínico severo com toxemia, náusea, vômito, febre elevada; abscesso ou coleções pélvicas. Também devem ser consideradas situações especiais, como em adolescentes, em que se presume dificuldade na aderência ao tratamento e no seguimento. Os esquemas de antibioticoterapia para DIP estão resumidos na Tabela 1.



**Tabela 1** Oito esquemas de antibioticoterapia sugeridos para DIP

Doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias, associada à ceftriaxona 250 mg, IM, dose única. A doxiciclina pode ser substituída pela tetraciclina 500 mg, VO, a cada 6 horas.
Doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias, associada à cefoxitina 1 g, IM, dose única, e probenecida 1 g, VO, dose única.
Em casos mais graves: Doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, ofloxacina 400 mg, VO, a cada 12 horas, e metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias.
Doxiciclina 100 mg, EV/VO, a cada 12 horas, e cefoxitina 2 g, EV, a cada 6 horas.
Ofloxacina 400 mg, EV, a cada 12 horas, associada a metronidazol 500 mg, EV, a cada 8 horas.
Clindamicina 900 mg, EV, a cada 8 horas, associada à gentamicina, dose inicial de 2 mg/kg de peso e manutenção 1,5 mg/kg, IM/EV, a cada 8 horas.
Esquema anterior associado à penicilina G cristalina, 4 a 5 milhões de unidades, EV, a cada 4 horas.
Metronidazol 500 mg, EV, a cada 8 horas ou tianfenicol 750 mg, EV, a cada 8 horas associado à amicacina 7,5 mg/kg de peso à cada 12 horas.

Pacientes em tratamento ambulatorial devem ser reavaliadas em 48 a 72 horas.

A presença de abscesso tubo-ovariano representa complicação importante, especialmente em pacientes imunossuprimidas, dado o risco de rotura e pelviperitonite, necessitando de intervenção cirúrgica. Esses casos devem ser inicialmente acompanhados com hospitalização, e a decisão sobre intervenção cirúrgica deve estar baseada na severidade do quadro clínico. Porém, é possível a abordagem medicamentosa inicial, considerando-se a predominância de flora anaeróbica e de agentes sexualmente transmissíveis, sendo utilizada terapêutica parenteral. O controle evolutivo deve basear-se no quadro clínico e no acompanhamento ultrassonográfico da coleção.

A síndrome de perihepatite infecciosa deve ser suspeitada na presença de dor em hipocôndrio direito, acompanhada ou não de dor pleural com irradiação para o ombro decorrente da irritação diafragmática. Inicialmente, era associada à infecção por *Neisseria gonorrhoeae*; atualmente, também se reconhece a *Chlamydia trachomatis* como agente causal. O tratamento baseia-se nos esquemas anteriormente citados, sendo a abordagem cirúrgica, preferencialmente por laparoscopia, determinada pela necessidade de diagnóstico diferencial ou para drenagem de coleções.

Diante do potencial risco de complicações e sequelas, a DIP deve ser especialmente considerada na população adolescente. Devem ser consideradas a prevenção primária, por intermédio da educação sexual, e a secundária, com rastreamento de infecções genitais em consultas ambulatoriais de rotina, preferencialmente semestrais, na população de adolescentes sexualmente ativas. Além disso, os parceiros sexuais dos 60 dias prévios ao diagnóstico devem ser empiricamente tratados para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. No momento do diagnóstico, é recomendável o rastreamento para HIV, hepatite B e sífilis.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Burstein GR, Gaydos CA, Diener-West M, Howell MR, Zenilman JM, Quinn TC. Incident *Chlamydia trachomatis* infections among inner city adolescent females. *JAMA* 1998; 280(6):521-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-78.
3. McNeeley SG, Hendrix SH. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1272-8.
4. Mirhashemi R, Schoell WM, Estape R. Trends in the management of pelvic abscesses. *J Am Coll Surg* 1999; 188:567-72.
5. Ness RB, Soper DE, Peipert J, Sondheimer SJ, Holley RL, Sweet RL. Design of the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study. *Control Clin Trials* 1998; 19:499-514.
6. Ness RB, Soper DE, Holley RL. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:929-37.
7. Rome ES. Pelvic inflammatory disease: the importance of aggressive treatment in adolescents. *Cleve Clin J Med* 1998; 65:369-76.
8. Ross JD. Pelvic inflammatory disease: how should it be managed? *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:37-41.
9. Scoles D, Stergachis A, Heidrich FE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *New Engl J Med* 1996; 334:1362-6.
10. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect* 2000; 76:80-7.
11. Slap GB, Forke CM, Cnaan A, Bellah RD, Kreider ME, Hanissian JA et al. Recognition of tubo-ovarian abscess in adolescents with pelvic inflammatory disease. *J Adolesc Health* 1996; 18:397-403.
12. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 women with normal laparoscopic results. *Sex Trans Dis* 1992; 19:185-92.



## Questões

### 1. Quais são os riscos da doença inflamatória pélvica?

- a. Infertilidade, dor pélvica crônica e gravidez ectópica.
- b. Câncer ovariano e endometrial.
- c. Câncer mamário e acidente vascular encefálico.
- d. Hepatite crônica e câncer de colo uterino.
- e. Úlcera gástrica, doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

### 2. São critérios mínimos do CDC, exceto:

- a. Dor anexial.
- b. Espessamento anexial.
- c. Dor à mobilização do colo uterino.
- d. Ausência de outras causas que justifiquem os sinais dos itens anteriores.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. São critérios complementares aos preconizados pelo CDC, exceto:

- a. Temperatura oral acima de 38,3°C.
- b. Corrimento vaginal mucopurulento.
- c. VHS elevada.
- d. Proteína C reativa elevada.
- e. Identificação de infecção cervical por *Streptococcus agalactiae*.





Arlete Gianfaldoni

José Alcione Macedo Almeida

José Maria Soares Júnior

Encarnação Rodriguez Galvez Laghai

Edmund Chada Baracat

## IDENTIFICAÇÃO

V.A.B., 17 anos de idade, branca, solteira, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Dificuldade para urinar.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente foi atendida em outro hospital, com queixa de dificuldade para urinar, onde foi indicada a cirurgia por malformação. Encaminhada ao Ambulatório de Ginecologia da Infância e Adolescência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), relatava urinar em gotejamento, com sangramento na vigência de força para tentar aumentar o fluxo urinário.

**Antecedentes pessoais** Em 2001, foi submetida à colpoplastia por persistência de seio urogenital, que lhe conferia o aspecto de genitália ambígua. Evoluiu sem intercorrências e com resultados cirúrgicos imediatos satisfatórios. A paciente deixou de fazer acompanhamento.

**Antecedentes familiares** Alguns familiares, maternos e paternos, diabéticos.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade, ciclos menstruais irregulares, com dismenorreia desde a menarca.

**Antecedentes sexuais** Nega atividade sexual.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, eupneica, acianótica e anictérica.
- PA: 120 × 70 mmHg.
- Pescoço: Palpação de tireoide normal, ausência de adenomegalias.
- ACR: BNF, sem sopros.
- MV: Normal.
- Pulso: 100 bpm.
- FC: 100 bpm.
- TAX: 36,8°C.
- Abdome superior: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, normais à palpação, expressão negativa, Tanner V.
- Abdome inferior: Massa cística centralizada no hipogástrio, perdendo-se na escavação pélvica.
- OGE: Ausência de clitóris e pequenos lábios, fusão da fenda vulvar, dificultando a visualização do óstio uretral externo.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

- Hemograma, glicemia, ureia e creatinina normais.

### De imagem

#### *Ultrassonografia pélvica e de vias urinárias*

- Bexiga distendida por grande quantidade de líquido (urina); útero e anexos morfológicamente normais.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico etiológico

- Sinéquia de lábios vulvares.
- Retenção urinária (bexigoma).

## CONDUTA CIRÚRGICA E EVOLUÇÃO

Em centro cirúrgico, sob anestesia, fez-se lise da fusão vulvar com estilete, sendo drenado cerca de 1 L de urina retida na vagina. Houve discreto sangramento local, que cedeu imediatamente após compressão por alguns segundos. A paciente evoluiu sem intercor-



rências no pós-operatório imediato e recebeu alta após 24 horas, com orientação para higiene local 2 vezes ao dia, até o retorno, em 1 semana.

A paciente foi acompanhada no HCFMUSP até janeiro de 2007, sem recidiva, e já havia iniciado atividade sexual sem dificuldades.

## COMENTÁRIOS

O caso relatado é de ocorrência muito rara e foi diagnosticado após a paciente apresentar quadro relacionado a dificuldades urinárias, o que está de acordo com os relatos de Pulvino et al.

A maioria dos autores considera a sinéquia de pequenos lábios (SPL) uma condição adquirida, e o diagnóstico diferencial é feito como genitália ambígua, agenesia vaginal, imperfuração himenal, líquen escleroso e penfigoide cicatricial. A paciente deste caso adquiriu sua aderência após cirurgia para correção de genitália ambígua.

A aderência dos pequenos lábios segue o mesmo princípio das superfícies recobertas normalmente por epitélio escamoso e, quando traumatizadas, ficam em contato umas com a outras. Ocorrendo a reepitelização, forma-se uma união com tecido fibroso entre as superfícies em contato, com fusão dos lábios na linha mediana. A paciente do caso descrito sofreu trauma da região dos lábios vulvares por ocasião da cirurgia corretiva de persistência do seio urogenital.

É importante ressaltar que o tratamento tópico com cremes de estrogênio de fraca ação é mais eficaz e pode ser usado com segurança para tratar crianças de qualquer idade com SPL, por vezes, necessário durante várias semanas para atingir o objetivo desejado. A cirurgia da coalescência é realizada quando há recidiva de cirurgia anterior. Foi esse o princípio que norteou o tratamento para a paciente deste caso.

Para pacientes com SPL não resultante de trauma, recomenda-se o uso tópico de creme à base de estrogênio de baixa absorção, 1 vez ao dia, aplicado diretamente sobre a linha média da sinéquia, massageando delicadamente a região (pode-se usar haste flexível com algodão). Em geral, a mãe ou provedora é orientada a realizar o procedimento por 15 dias. Se necessário, faz-se uma pausa do estrogênio por 30 dias e repete-se o tratamento por mais 15 dias. Após a separação, mantém-se a região higienizada e lubrificada com vaselina por 1 mês.

Em casos de aderências fortes resultantes de traumas locais, cirúrgicos ou não, está indicada a lise sob anestesia, em centro cirúrgico.

A SPL é a aderência dos pequenos lábios na linha mediana vulvar, que causa o desaparecimento da fenda vulvar. É classificada como total quando não se visualizam o introito, o hímen e o meato uretral; mas frequentemente é parcial.

A sinonímia é extensa, sendo algumas das denominações: aderência das ninfas; coalescência dos pequenos lábios ou das ninfas; acolamento das ninfas, dos lábios menores ou dos pequenos lábios; ou fusão vulvar.



A SPL é uma condição relativamente comum, que ocorre com maior frequência na infância, com pico de incidência entre os 13 e 23 meses de idade. Em alguns casos, a incidência é maior entre 2 e 6 anos de idade e raramente é observada ao nascimento.

No HCFMUSP, a incidência de SPL foi maior em crianças com até 4 anos de idade, em uma população de 80 crianças entre 0 e 12 anos de idade com esse diagnóstico.

Na pré-puberdade, a incidência varia de 0,6 a 3,0%, segundo relatos na literatura; entretanto, esses dados podem ser imprecisos, pois muitas pacientes são assintomáticas, o que dificulta e retarda o diagnóstico.

A constatação de SPL em adolescentes e mulheres em idade reprodutiva é ainda mais rara, mas, em alguns casos, mulheres pós-menopáusicas são relatados.

A patogênese não está bem estabelecida e há várias teorias: inflamação da mucosa dos lábios, resultante de higiene precária; vulvite ou irritação mecânica; ou certa propriedade viscosa devido ao exagerado hipoestrogenismo, o que é normal na infância. Alguns autores questionam o fato de o hipoestrogenismo ser a única causa dessas sinéquias, pois há relatos de SPL em jovens de 18 anos de idade e em crianças com telarca precoce e dosagem elevada de estrogênio sanguíneo.

A característica da pele é outro fator que dependeria da ocorrência dessa alteração. Pele delicada e hipopigmentada é mais passível a sofrer a adesão dos lábios menores.

Processos autoimunes/inflamatórios, como ocorrem no líquen, no penfigoide cicatricial, nas psoríases e nas eczemas, poderiam favorecer a coalescência dos pequenos lábios. O traumatismo vulvar, inclusive por abuso sexual, pode favorecer o processo aderencial dos pequenos lábios.

O diagnóstico de SPL é eminentemente clínico. O achado incidental no exame de rotina não é raro. Em geral, as crianças são assintomáticas e a descoberta é feita pela mãe ou pelo médico. Em outras vezes, as pacientes se queixam de dificuldade para urinar ou da sensação de perda de urina após o ato miccional, o que, algumas vezes, pode cursar com infecção urinária.

A inspeção vulvar e a leve tração dos grandes lábios podem mostrar a presença da fusão dos pequenos lábios na linha mediana da vulva, apresentando uma área de coloração pálida que, geralmente, mostra certa transparência.

A aderência pode ser fina, avascular e translúcida ou apresentar apenas um espessamento na linha mediana vulvar. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com genitália ambígua, agenesia vaginal, imperfuração himenal, líquen escleroso e penfigoide cicatricial.

Independentemente da terapêutica preconizada, deve-se orientar a mãe ou a pessoa responsável pela criança sobre a necessidade de boa higiene local, com explicações detalhadas a respeito da doença e de como a correção pode ser feita com o tratamento estipulado.

O tratamento pode ser expectante, clínico, com cremes à base de estrogênios de baixa absorção, vaselina, promestrieno ou, excepcionalmente, cirúrgico.



Em crianças com sinéquia parcial assintomática, na ausência de complicações, há quem proponha conduta expectante, considerando a possibilidade de ocorrer resolução espontânea desse processo com melhoria da higiene e término do uso de fraldas. Persistindo a SPL até o início da puberdade, a estrogenização da mucosa também pode promover a resolução espontaneamente.

Nos casos extensos e sintomáticos, diferentes tratamentos são relatados. Se as aderências são finas e translúcidas, em geral, um tratamento tópico é suficiente.

Além do tratamento clássico com estrogênio tópico, existem relatos do uso de vaselina, com massagem delicada, verticalmente, de cima para baixo, duas vezes ao dia após o banho, e higiene local.

O tratamento incorreto geralmente é a razão do insucesso. A separação por tração, em consultório, não é recomendada, considerando-se a dor e o provável trauma psicológico à criança.

A cirurgia de coalescência é realizada quando há recidiva de procedimento anterior, cuidando-se para que não ocorra readesão da região operada.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Bacon JL. Prepubertal labial adhesions: evolution of a referral population. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:327-32.
2. Bastos AC, Almeida JAM, Takiuti AD, Gianfaldoni A, Miranda MIS. Aderência dos lábios menores do pudendo. *J Bras Ginec* 1985; 95(8):339-41.
3. Breech LL, Laufer MR. Surgicel in the management of labial and clitoral hood adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13:21-2.
4. Centeno-Wolf N, Chardot C, Le Coultre CP, La Scala GC. Infected urocolpos and generalized peritonitis secondary to labia minora adhesions. *J Pediatric Surgery* 2008; 43:35-9.
5. Dewees WP. Of adhesion of the labia pudendi of children. *Treatise on the physical and medical treatment of children*. Philadelphia: Carrey and Lea, 1825. p.342.
6. Evruke C, Ozgunen F, Kadayifcio O, Atay Y, Demir C, Aridogan N. Labial fusion in a prepubertal girl: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9(2):81-3.
7. Fiorillo L. Therapy of pediatric genital diseases. *Dermatol Ther* 2004; 17:117-28.
8. Giurgioyich AJ. Coalescência de lábios menores. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv* 2004; 11(2):123-8.
9. Guedberg R, Thybo S, Andersen B. Synechia vulvulan unusual case of urinary symptoms in a 15years-old girl. *Acta Obst Gynecol Scand* 2007; 86(2):251-2.
10. Julia J, Yacoub M, Levy G. Labial fusion causing urinary incontinence in a postmenopausal female: a case report. *Acta Obst Gynecol Scand* 2003; 14(5):360-1.
11. Kumetz LM, Quinteh, Fissehas, Smith YR. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006 Dec; 19(6):381-4.

12. La Cruz BS, Nieto A. Tratamiento de la coalescencia de labios menores. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1994; 54(2):97-9.
13. Leung AK, Robson WL, Kao CP, Liu EK, Fonq JH. Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. *Clin Pediatr* 2005; 44:245-7.
14. Leung AK, Robson WL. Labial fusion and urinary tract infection. *Child Nephrol Urol* 1992; 12(1):62-4.
15. Leung AK, Robson WL, Wong B. Labial fusion. *Pediatr Child Health* 1996; 1:216-8.
16. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Pediatric Child Health* 1993; 29:235.
17. Magalhaes MLC, Nogueira MB, Rolim ALR, Santos FN, Furtado FM, Linhares, FAC et al. Uso del promestrieno en el tratamiento de la coalescencia de lábios menores. *Rev Soc Chil Obstet Ginecol Inf Adolesc* 2003; 10(2):74-8.
18. Mc Cann J, Wells R, Simon M, Vous J. Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics* 1990; 86(3):428-39.
19. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12:67-70.
20. Papagianni M, Stanhope R. Labial adhesions in a girl with isolated premature thelarche: the importance of estrogenization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:31-2.
21. Petti DA, Wu NK, Tomioka ES, Goffi, PS. Terapêutica alternativa na coalescência de ninfas. *Rev Paul Med* 1985; 103(6):301-2.
22. Pokomy SF. Prepubertal vulvovaginopathies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:39-59.
23. Pulvino JQ, Flynn MK, Buchsbaum GM. Urinary incontinence secondary to severe labial agglutination. *Int Urogynecol J* 2008; 19:253-6.
24. Ridley CM. Lichen Sclerosus. *Derm Clin* 1992; 10(2):309-23.
25. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Kow LM, Pfaff D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19(5):337-9.
26. Schroeder B. Pro-conservative management for a symptomatic labial adhesions in the prepubertal child. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13:184-5.
27. Seehusen DA, Earwood JS. Postpartum labial adhesions. *J Am Board Fam Med* 2007; 20(4):408-10.
28. Sotomayor K. Sinéquia de lábios menores. *Pediatrics* 2007; 23(3):8-10.
29. Spinato G, Agostina. Sinéquia de pequenos lábios. *Ver Med HSVP* 2005; 17(36):25-7.
30. Tebruegge M, Misra I, Nerminatham V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007; 92(3):268-71.
31. Zeiger NJ, Zeiger B. Trastornos dérmicos benignos de la vulva, In: *Vulva, vagina y cuello: Infancia y adolescencia*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1996. p.243.



## Questões

**1. Retenção urinária associada à sinéquia de pequenos lábios é:**

- a. Rara.
- b. Frequente.
- c. Muito frequente.
- d. Não ocorre.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. O que é a sinéquia de pequenos lábios:**

- a. Hímen imperfurado.
- b. Agenesia de vagina.
- c. Hipospádia.
- d. Aderência dos pequenos lábios.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. O diagnóstico de sinéquia de pequenos lábios é:**

- a. Cirúrgico.
- b. Laboratorial.
- c. Por imagem.
- d. Clínico.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.





# Planejamento Familiar

**COORDENAÇÃO**  
**NILSON ROBERTO DE MELO**





Cassiana Rosa Galvão Giribela

Aricia Helena Galvão Giribela

Nilson Roberto de Melo

### IDENTIFICAÇÃO

M.A.S., 21 anos de idade, branca, recepcionista, católica, natural de São Paulo, SP, residente em Osasco, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Deseja um método anticoncepcional hormonal.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que iniciou um relacionamento há 3 meses, mantendo atividade sexual frequente, com uso de preservativo. Sente-se insegura apenas com o uso da camisinha, pois, no Incor, foi orientada que sua gestação, por ser considerada de alto risco, deve ser programada.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Cardiopata. Valvopatia mitral; atualmente com válvula mecânica, em uso do anticoagulante warfarina.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa e diabética, já falecida por infarto agudo do miocárdio.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade; ciclos menorrágicos com duração de 8 dias e intervalo a cada 26 dias. DUM: 10/11/2011.

**Antecedentes ginecológicos** Paciente nega corrimentos.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 10 anos de idade. Sem queixas mamárias no momento.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 20 anos de idade. Desde a primeira relação, refere uso de camisinha; nunca usou método hormonal.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Estado geral regular, corada.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Peso: 55 kg.
- Altura: 1,63 m.
- IMC: 20,7 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: Ausculta cardíaca: Bulhas rítmicas com ruído discreto na região mitral provocado pela válvula mecânica.
- Pulmões: Livres, sem crepitações nas bases pulmonares.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pêndulas, aréolas e papilas normopigmentadas, sem alterações à palpação.
- Abdome: Plano, simétrico, sem massas anormais palpáveis.
- OGE: Pelos genitais, formações labiais e vestíbulo normais para sexo e idade.
- OGI: Especular, colo epitelizado sem secreções anormais, vagina com trofismo preservado; ao toque bimanual, palpa-se útero de forma e volume normais. Anexos não palpados.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Paciente com cardiopatia mitral, necessitando de abordagem especializada para escolha de método contraceptivo adequado para a afecção de base.

## COMENTÁRIOS

Após as orientações sobre o risco de gestação para cada condição cardíaca, procederam-se às orientações em relação aos métodos anticoncepcionais.

Tanto a segurança cardiovascular do método quanto a eficácia contraceptiva devem ser consideradas para cada condição cardíaca. O método recomendado deve combinar aceitabilidade, alta eficácia e perfil de segurança. Foram apresentados à paciente os riscos



e os benefícios de cada método anticoncepcional para mulheres com cardiopatia, como os descritos a seguir, ressaltando-se que os anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) são considerados OMS 4, ou seja, contraindicados para mulheres em uso de warfarina com válvula mecânica mitral (uma das mais trombogênicas). Por esse motivo, para a paciente, foi sugerido um método que contém apenas progestagênio; pois, além da contracepção, apresenta ciclos menorrágicos provavelmente pela anticoagulação. A paciente optou pela pílula de progestagênio contendo desogestrel 0,75 mg.

### **Riscos e benefícios de cada método**

#### *Métodos de barreira*

Como desvantagens desses métodos, devem-se ressaltar a dependência do usuário e a taxa significativa de falha. Portanto, não são ideais para mulheres cuja gestação de alto risco deve ser evitada. Em contrapartida, por não terem contraindicações e por fornecerem proteção contra DST, seu uso em conjunto com outros métodos deve ser aconselhado.

#### *Anticoncepcionais hormonais combinados*

São métodos de alta eficácia contraceptiva. Encontram-se disponíveis para o uso do paciente nas vias orais (AHCO) e nas vias não orais (adesivos, injetáveis mensais e anel vaginal). O efeito trombogênico do componente estrogênico os torna inadequados à maioria das mulheres com doença cardíaca. O risco se aplica ao adesivo, ao anel e aos injetáveis similares aos AHCO.

A anticoagulação com warfarina não leva à proteção completa contra os efeitos trombóticos do estrogênio. Deve-se ressaltar que tanto o estrogênio quanto o progestagênio afetam o metabolismo da warfarina e, portanto, a frequência da monitoração do índice normalizado internacional (INR) deve ser aumentada após o início de qualquer contracepção hormonal.

Os AHCO são considerados OMS 4, ou seja, estão contraindicados para mulheres em uso de warfarina com válvula mecânica mitral (uma das mais trombogênicas), e também são considerados OMS 3 para válvula mecânica aórtica, ou seja, devem ser usados com cautela e não ser a primeira indicação. Se houver fatores de risco adicionais à doença cardíaca, que acrescentam aumento no risco de eventos trombóticos com o uso dos AHCO (como: tabagismo, enxaqueca com áurea, hipertensão, diabetes, obesidade), devem ser considerados OMS 4.

A presença de um *shunt* direita-esquerda traz o risco adicional de embolismo paradoxal se ocorrer trombose venosa. Por esse motivo, a cianose é uma contraindicação formal (OMS 4) aos AHCO, e a presença de defeito do septo atrial não operado é OMS 3 para o uso desses métodos pelo risco de *shunt* direita-esquerda intermitente. Essas mulheres devem ser aconselhadas a usar outros métodos.

Portanto, em geral, os AHCO devem ser evitados em mulheres em que o risco do seu uso é OMS 3. Exceções podem ser feitas se a mulher aceitar o risco e rejeitar as alter-

nativas ou se o risco da gestação é muito alto e outro método contraceptivo aceitável é menos efetivo.

### *Métodos contendo apenas progestagênio*

Não há contraindicação cardíaca ao uso do progestagênio, pois não aumenta o risco trombogênico em doses contraceptivas. Há vários tipos e formulações que apresentam diferenças na sua eficácia, nos efeitos colaterais e nas vias de administração. O efeito colateral mais comum, que pode levar ao abandono do método, é a irregularidade menstrual.

### *Preparações orais contendo apenas progestagênio*

São comercializados, atualmente, dois tipos de pílulas de progestagênio: as chamadas minipílulas, como a noretisterona 0,35 mg, o levonorgestrel 0,03 mg, e o linestrenol 0,5 mg; e a pílula contendo desogestrel 0,75 mg.

Não há contraindicações cardíacas associadas ao seu uso. Pode ocorrer sangramento menstrual irregular, especialmente nos primeiros meses de uso.

As minipílulas não são recomendadas para mulheres com doença cardíaca mais grave, em que a gestação é de alto risco (OMS 3 e 4), por causa de sua relativa baixa eficácia.

A pílula de progestagênio, que contém desogestrel 0,75 mg, apresenta como grande vantagem a eficácia contraceptiva semelhante à dos AHCO; portanto, é boa alternativa para as mulheres que desejam utilizar um método via oral, para as quais o uso dos AHCO é contraindicado.

### *Contracepção de emergência (pílula do dia seguinte)*

Levonorgestrel 0,75 mg

Não há contraindicação cardíaca a essa pílula de progestagênio por possuir uma taxa de falha de até 1% se administrada até 72 horas após o coito desprotegido. Deve-se sempre lembrar que, por potencializar os efeitos da warfarina, as mulheres que usam esse anticoagulante devem ter seu INR checado dentro de 48 horas após a utilização da contracepção de emergência.

### *Preparações de longa ação*

Das formulações disponíveis, que contêm apenas progestagênio de longa ação, encontram-se: o injetável trimestral de depósito acetato de medroxiprogesterona 150 mg (AMP-D), o sistema intrauterino (SIU) com liberação de levonorgestrel e o implante subdérmico contendo etonogestrel 68 mg.

Com o uso prolongado, a maioria das mulheres se torna amenorreica, sendo esta uma vantagem para as cianóticas ou anticoaguladas, para as quais a menorragia é um problema significativo.



*Injetável trimestral de depósito*

Não há contraindicações cardíacas a esse método altamente eficaz. O hematoma no local da injeção pode ser um risco para pacientes anticoaguladas com warfarina, embora, na prática, isso não represente um problema importante. O uso prolongado está associado à redução da densidade mineral óssea; porém, a massa óssea retorna ao normal em 2 a 3 anos da descontinuidade do uso. Nesse ponto, a OMS recomenda que não haja restrições no que diz respeito à saúde óssea.

*Sistema intrauterino (SIU) com liberação de levonorgestrel*

O SIU é um dispositivo intrauterino que contém levonorgestrel e apresenta eficácia contraceptiva superior à da esterilização. Uma vantagem do método é causar oligomenorreia na maioria das pacientes, em contraste com a menorrágia e a dismenorreia associadas aos DIU tradicionais de cobre.

Em pacientes cardiopatas, a profilaxia antibiótica é recomendada no período da inserção, mesmo com o risco de endocardite sendo mais baixo com o SIU do que com o DIU de cobre.

Deve-se ressaltar que o risco cardiovascular do método está mais relacionado ao momento da inserção, particularmente na instrumentação da cérvix. Pode ocorrer reação vasovagal em até 5% das mulheres, que pode causar colapso cardiovascular potencialmente fatal. Esse risco pode ser reduzido com bloqueio paracervical ou bloqueio combinado raqui e epidural. Portanto, o SIU não é recomendado para mulheres com circulação de Fontan, doença vascular pulmonar, e é considerado risco 3 da OMS para essas condições cardíacas.

Para a maioria das mulheres com cardiopatias de menor gravidade, o risco associado ao SIU é OMS 1, uma vez inserido; OMS 2 no período da inserção com antibiótico e profilaxia; e OMS 3 para aquelas com alto risco de endocardite.

*Implante subdérmico*

Esse método também é mais efetivo que a esterilização e é eficaz por 3 anos. Não há contraindicações cardíacas ao seu uso e provoca menos efeitos colaterais que o acetato de medroxiprogesterona de depósito. Embora possa produzir oligomenorreia (20% das mulheres), algumas pacientes apresentam sangramento menstrual irregular e prolongado, o que leva à remoção do implante.

*Esterilização*

O método pode parecer uma escolha lógica para pacientes cuja gestação representa algum risco de vida; porém, devem ser ressaltados alguns aspectos: apresenta um impacto psicológico maior; é menos eficaz que o implante e o SIU; o procedimento tem risco significativo; e, por esses motivos, na melhor das hipóteses, deve ser considerado OMS 2.

As taxas de falha tardia podem ser altas em mulheres jovens e resultar em gestação ectópica, o que coloca essas pacientes com doença cardíaca em alto risco.

Outro ponto importante a considerar é a escolha da via mais segura para realizar o procedimento em mulheres com cardiopatias.

A esterilização por via laparoscópica requer insuflação do abdome com CO<sub>2</sub>, abaiamento intermitente da região cefálica e ventilação com pressão positiva; todos esses fatores combinados podem reduzir o débito cardíaco. Além disso, o procedimento apresenta risco de embolia pulmonar paradoxal nas mulheres com *shunt* direita-esquerda.

A técnica cirúrgica para esterilização mais segura para mulheres com cardiopatia é provavelmente a minilaparotomia, com anestesia combinada, raqui e peridural.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. ACOG practice bulletin. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1453-72.
2. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34:113-26.
3. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *British Heart Journal* 2006; 92(10):1520-25.
4. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: World Health Organization, 2009.
5. World Health Organization. WHO statement on hormonal contraception and bone health. Special programme of research, development and research training in reproductive health. Geneva: World Health Organization, 2005.



## Questões

**1. Para uma paciente jovem, com cardiopatia valvar mitral, com válvula mecânica, em uso de anticoagulador, qual seria o método anticoncepcional formalmente contraindicado? (categoria 4 da OMS):**

- a. Anticoncepcional hormonal combinado oral.
- b. Sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel.
- c. Pílula via oral de progestagênio contendo desogestrel 0,74 mg.
- d. Injetável trimestral.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Em relação ao uso do DIU de cobre ou do SIU com liberação de levonorgestrel em mulheres cardiopatas, assinale a alternativa correta:**

- a. Em pacientes cardiopatas, a profilaxia antibiótica é recomendada no período da inserção.
- b. O risco cardiovascular do método é mais relacionado ao momento da inserção, particularmente na instrumentação da cérvix e pode ocorrer reação vasovagal em até 5% das mulheres, que pode causar colapso cardiovascular potencialmente fatal.
- c. Para a maioria das mulheres com cardiopatias de menor gravidade, o risco associado ao SIU é OMS 1, uma vez inserido; OMS 2 no período da inserção com antibiótico e profilaxia; e OMS 3 para aquelas com alto risco de endocardite.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**3. Em relação à esterilização cirúrgica em mulheres com cardiopatia, quando se considera qual seria a via mais segura para realizar o procedimento. Assinale a alternativa correta:**

- a. A esterilização por via laparoscópica requer insuflação do abdome com CO<sub>2</sub>, abaixamento intermitente da região cefálica e ventilação com pressão positiva, e todos esses fatores combinados podem reduzir o débito cardíaco.
- b. A esterilização por via laparoscópica apresenta risco de embolia pulmonar paradoxal em mulheres com *shunt* direita-esquerda.
- c. A técnica cirúrgica para esterilização mais segura para mulheres com cardiopatia é provavelmente a minilaparotomia, com anestesia combinada, raqui e peridural.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Cassiana Rosa Galvão Giribela

Arícia Helena Galvão Giribela

Nilson Roberto de Melo

### IDENTIFICAÇÃO

M.A.S., 21 anos de idade, branca, estudante, católica, natural de São Paulo, residente em Osasco, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Deseja orientações para iniciar um método anticoncepcional hormonal.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente virgem, refere que iniciou relacionamento há 3 meses e deseja iniciar um método anticoncepcional antes da primeira relação sexual. O médico que cuida do seu diabetes disse que diabéticas não podem usar pílulas anticoncepcionais.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** *Diabetes mellitus* tipo I, em uso de insulina NPH de 40 UI pela manhã e 20 UI à noite. Tem diagnóstico da doença desde os 15 anos de idade.

**Antecedentes familiares** Mãe diabética, pai hipertenso.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade; ciclos normais. DUM: 10/9/2010.

**Antecedentes ginecológicos** A paciente nega corrimento.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 9 anos de idade, sem queixas mamárias no momento.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Estado geral regular, corada.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,60 m.
- Peso: 58 kg.
- IMC: 22,6 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pêndulas, aréolas e papilas normopigmentadas, sem alteração à palpação.
- Abdome: Plano, simétrico, sem massas à palpação.
- OGE: Pelos genitais, formações labiais e vestibulo normais para sexo e idade.
- OGI: Exame não realizado, paciente virgem.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Laboratoriais

A paciente trouxe os seguintes exames:

- Última glicemia de jejum: 105 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada: 6,5%.
- Creatinina: 0,68 mg/dL.
- Ureia: 24 mg/dL.

A paciente refere medida de glicemia por equipamento doméstico (dextro), em jejum com valores entre 90 e 110 mg/dL, e após as refeições, de 120 a 140 mg/dL. Não trouxe, mas diz já ter feito fundo de olho, com resultado normal.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Paciente diabética tipo I, com bom controle da doença, necessitando de abordagem especializada para escolha de método contraceptivo adequado para a patologia de base.



## CONDUTA

Como será discutido a seguir, pacientes diabéticas, com bom controle glicêmico, com menos de 20 anos de doença, sem sinais de acometimento de órgãos-alvo, podem utilizar anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) de baixa dose. Após a apresentação das vantagens e desvantagens de cada método para esta paciente, ela optou pelo AHCO, por seus benefícios contraceptivos e não contraceptivos.

## COMENTÁRIOS

Indicações e contraindicações dos diversos métodos anticoncepcionais para mulheres diabéticas serão apresentadas a seguir.

### Métodos de barreira

Métodos como a camisinha e o diafragma apresentam alto índice de falha (5 a 18%), o que os torna inadequados ao uso isolado por mulheres diabéticas. Podem ser indicados em associação com outro método.

### Esterilização

Deve-se ressaltar que a laqueadura tubária, tanto na mulher diabética como na não diabética, é permanente e envolve riscos inerentes a um ato cirúrgico.

### Anticoncepcionais hormonais combinados orais e *diabetes mellitus*

Estudos com AHCO de baixa dosagem e progesteronas novas, e menos androgênicas, demonstraram menor efeito no metabolismo de carboidratos. Seu uso não altera o controle do diabetes, podendo ocorrer apenas discreta alteração nas necessidades de insulina.

Apesar de não haver estudos de longo prazo sobre os efeitos dos AHCO nas sequelas diabéticas, aparentemente não aceleram a ocorrência de doença cardiovascular em mulheres com diabetes tipo I e II.

No entanto, recomenda-se que o uso de AHCO seja restrito a mulheres diabéticas saudáveis, ou seja, não fumantes, com menos de 35 anos de idade, sem evidências de hipertensão, doença coronariana, nefropatia, retinopatia ou outra doença vascular. Podem ser utilizadas preparações combinadas com as menores doses estrogênicas e progesteronas menos androgênicas (p.ex.: gestodeno, desogestrel).

Os AHCO são contraindicados a diabéticas com doença cardiovascular e/ou com mais de 20 anos de história da doença.

As recomendações para o uso de AHCO em mulheres diabéticas também se aplicam aos outros métodos contraceptivos de combinação estroprogestagênica, como os injetáveis mensais, o anel vaginal e o adesivo.

**Dispositivo intrauterino (DIU)**

O DIU é uma boa opção contraceptiva de longa duração e metabolicamente neutra para as mulheres diabéticas, principalmente àquelas em que os AHCO estão contraindicados, como pacientes com mais de 35 anos de idade e/ou com doença cardiovascular associada.

Não tem sido associado a aumento do risco de doença inflamatória pélvica no período pós-inserção em mulheres diabéticas, e a seleção das pacientes para seu uso, a monitoração e as indicações médicas para remoção são similares às da população geral. Por esses motivos, o método é considerado adequado.

Podem ser utilizados tanto o DIU de cobre quanto os dispositivos com progesterona, como o sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel, que pela baixa absorção sistêmica de progesterona não altera o metabolismo dos carboidratos.

**Progesteronas de longa ação**

O acetato de medroxiprogesterona de depósito não é adequado, pois altera o perfil do metabolismo dos carboidratos. O implante subdérmico (Norplant®) demonstrou pouca influência nas alterações glicêmicas, mas são necessários mais estudos. Não há estudos específicos em diabéticas com o implante subdérmico contendo etonogestrel (Implanon®). Esses métodos podem ser considerados nos casos de má adesão ou contraindicação aos outros métodos.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1453-72.
2. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(1):113-26.
3. World Health Organization. Department of Reproductive Health. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: WHO, 2009.



## Questões

### 1. Assinale a alternativa correta em relação ao uso dos AHCO em mulheres diabéticas:

- a. Os AHCO estão contraindicados a diabéticas com doença cardiovascular e/ou com mais de 20 anos de história da doença.
- b. As recomendações para o uso de AHCO em mulheres diabéticas também se aplicam aos outros métodos contraceptivos de combinação estroprogestagênica, como os injetáveis mensais, o anel vaginal e o adesivo.
- c. Os AHCO de baixa dose podem ser utilizados em pacientes com diabetes controlado sem outras comorbidades.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 2. Em relação ao uso do DIU em mulheres diabéticas, assinale a alternativa correta:

- a. O DIU é uma boa opção contraceptiva de longa duração e metabolicamente neutra para as mulheres diabéticas.
- b. Pode ser indicado para mulheres diabéticas em que os AHCO estão contraindicados, como as pacientes com mais de 35 anos de idade e/ou com doença cardiovascular associada.
- c. Não tem sido associado a aumento do risco de doença inflamatória pélvica no período pós-inserção em mulheres diabéticas.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

### 3. Quanto ao uso das progesteronas de longa ação como métodos contraceptivos em mulheres diabéticas, assinale a alternativa correta:

- a. O acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) é um dos melhores métodos anticoncepcionais para uso em mulheres diabéticas.
- b. O uso do AMP-D não altera o perfil do metabolismo dos carboidratos.
- c. O implante subdérmico (Norplan®) demonstrou pouca influência nas alterações glicêmicas nos estudos.
- d. Esses métodos podem ser considerados nos casos de má adesão ou quando há contraindicação aos outros métodos.
- e. As alternativas *c* e *d* estão corretas.





Cassiana Rosa Galvão Giribela

Arícia Helena Galvão Giribela

Nilson Roberto de Melo

### IDENTIFICAÇÃO

A.P.S., 35 anos de idade, negra, empregada doméstica, evangélica, natural de São Paulo, residente em Osasco, SP.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** A paciente deseja orientação sobre manter o anticoncepcional atual ou não, pois uma amiga lhe disse que “o corpo acostuma e a pílula perde o efeito”.

**História pregressa da moléstia atual** A paciente refere que iniciou o uso da pílula anticoncepcional (30 mcg de etinilestradiol associado a 150 mcg de levonorgestrel) há 5 anos, por prescrição do farmacêutico. Não foi ao posto de saúde, pois a espera para a consulta com o ginecologista era de quase 6 meses. Nesses 5 anos, passou mal no serviço, com dores de cabeça, e em um pronto-socorro (*sic*), teve o diagnóstico de hipertensão. Prescreveram-lhe captopril 25 mg, 2 vezes/dia. Desde então, mantém controle irregular da pressão arterial no posto de saúde e, de vez em quando, vai à unidade básica de saúde (UBS) para renovar a receita do anti-hipertensivo e adquiri-lo na farmácia popular. Nunca fez ecocardiograma nem teste ergométrico.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Hipertensão arterial sistêmica diagnosticada há 5 anos, em uso de captopril, 25 mg, 2 vezes/dia.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa; pai hipertenso teve um acidente vascular cerebral (AVC) há 2 anos.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 11 anos de idade, ciclos normais, com 2 dias de duração e intervalo a cada 28 dias (em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral – AHCO).

**Antecedentes mamários** Telarca aos 10 anos de idade. Sem queixas no momento.

**Antecedentes ginecológicos** Nega corrimento.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 14 anos de idade. Não usa preservativo.

**Antecedentes obstétricos** A paciente teve duas gestações, duas cesarianas (refere que o parto teve de ser cesariana de urgência, porque a pressão estava alta).

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Estado geral regular, corada.
- PA: 210 × 130 mmHg.
- Altura: 1,58 m.
- Peso: 55 kg.
- IMC: 22 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: Ausculta cardíaca: Bulhas rítmicas normofonéticas, sem sopros.
- Pulmões: Livres, sem crepitações nas bases pulmonares.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, pêndulas, aréolas e papilas normopigmentadas, sem alteração à palpação.
- Abdome: Plano, simétrico, sem massas anormais palpáveis.
- OGE: Pelos genitais, formações labiais e vestibulo normais para sexo e idade.
- OGI: Especular, colo epitelizado, sem secreções anormais, vagina com trofismo preservado. Ao toque bimanual, palpa-se útero de forma e volume normais. Anexos não palpados.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Mulher com hipertensão arterial grave, mal controlada e mal acompanhada, em uso de AHCO, considerado categoria OMS 4 para o seu caso.



## CONDUTA

O AHCO foi suspenso e substituído pela pílula de progestagênio contendo 0,75 mg de desogestrel. Foi solicitada avaliação da cardiologia para compensação da pressão arterial e foram realizados exames para pesquisa de hipertensão de origem secundária, pois o início do quadro foi precoce, ao redor dos 30 anos de idade, e já constavam duas gestações no histórico da paciente.

## COMENTÁRIOS

### Hipertensão e uso de AHCO

Mulheres com hipertensão apresentam risco aumentado de infarto do miocárdio (IM) e AVC. Portanto, a escolha do método contraceptivo deve ser bastante criteriosa, pois pode influenciar no aparecimento futuro desses eventos cardiovasculares adversos.

O método escolhido deve associar alta eficácia contraceptiva, baixo risco de piora dos níveis pressóricos e baixo risco de doença cardiovascular.

Assim, no momento da escolha, devem-se utilizar como referência os critérios médicos de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG). Constam, a seguir, as recomendações dessas diretrizes.

### Critérios médicos de elegibilidade para uso de AHCO em mulheres hipertensas

Para todas as categorias de hipertensão, pressupondo que não existam outros fatores de risco para doença cardiovascular, as condições são:

- Antecedente de hipertensão (em que a pressão arterial não pode ser avaliada): Categoria OMS 3.
  - Evidência: Mulheres que não passaram por verificação da pressão arterial antes de iniciar com AHCO apresentaram aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e AVC.
- Hipertensão adequadamente controlada (em que a pressão arterial pode ser avaliada): Categoria OMS 3.
- Níveis elevados de pressão arterial: Categoria OMS 3.
  - Sistólica (140 a 159 mmHg) ou diastólica (90 a 99 mmHg).
  - Sistólica (maior ou igual a 160 mmHg) ou diastólica (maior ou igual a 100 mmHg).
- Hipertensão com doença vascular: Categoria OMS 4.
  - Evidência: Entre mulheres com hipertensão, as usuárias de AHCO apresentam risco aumentado de AVC, infarto e doença arterial periférica quando comparadas com não usuárias.

No entanto, a decisão de uso ou suspensão de AHCO nessas mulheres deve ser avaliada em relação ao risco de gestação associada à hipertensão.

**Recomendações do ACOG, para uso de AHCO em mulheres hipertensas**

Em mulheres com hipertensão bem controlada e monitorada frequentemente, com menos de 35 anos de idade, em que não há sinais de doença vascular em órgãos-alvo e não tabagistas, um teste com anticoncepcionais hormonais combinados pode ser apropriado. Se a pressão arterial permanece bem controlada, o AHCO pode ser mantido.

***Hipertensão e uso de métodos contendo apenas progestagênio***

Anticoncepcionais orais contendo apenas progestagênio, como a pílula contendo desogestrel 0,75 mg, o sistema intrauterino (SIU) com liberação de levonorgestrel, o injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito – AMP-D) e o implante de etonogestrel, são opções apropriadas para mulheres hipertensas, pois não afetam de forma significativa a pressão arterial. A desvantagem desses métodos está no fato de eles levarem a um padrão menstrual irregular, ao contrário dos AHCO, o que induz as pacientes a abandonar o método.

***Hipertensão e uso de dispositivo intrauterino de cobre***

O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é uma boa opção contraceptiva de longa duração para mulheres hipertensas, pois não afeta o controle da pressão arterial.

A seleção das pacientes para seu uso, a monitoração e as indicações médicas para remoção são similares às da população geral. Deve-se lembrar, também, que o DIU de cobre pode levar ao aumento da dismenorreia e da menorragia e, por esse motivo, a paciente pode querer removê-lo.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1453-72.
2. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(1):113-26.
3. World Health Organization. Department of Reproductive Health. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: World Health Organization, 2009.



## Questões

**1. Assinale a alternativa correta em relação ao assunto: hipertensão e uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHC0), segundo os critérios médicos de elegibilidade da OMS:**

- a. O uso dos AHC0 em mulheres com antecedente de hipertensão (em que a pressão arterial não pode ser avaliada) é considerado categoria OMS 3.
- b. O uso dos AHC0 em mulheres com hipertensão adequadamente controlada é considerado categoria OMS 3.
- c. Em mulheres com hipertensão e com doença vascular, os AHC0 são formalmente contraindicados, sendo categoria OMS 4.
- d. Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. Em relação às recomendações do American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), para uso de AHC0 em mulheres hipertensas, este método pode ser utilizado em (assinale a correta):**

- a. Mulheres com hipertensão bem controlada e monitorada.
- b. Mulheres com menos de 35 anos de idade.
- c. Mulheres não tabagistas.
- d. Mulheres com sinais de doença vascular em órgãos-alvo.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**3. Em mulheres hipertensas com níveis elevados de pressão arterial (sistólica 140 a 159 mmHg ou diastólica 90 a 99 mmHg; ou sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou diastólica maior ou igual 100 mmHg), o método mais indicado para contracepção seria (assinale a correta):**

- a. Anticoncepcional hormonal combinado oral.
- b. Pílula contendo apenas progestagênio 0,75 mg desogestrel via oral.
- c. Sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel.
- d. Implante de etonogestrel.
- e. As alternativas *b*, *c* e *d* estão corretas.





Luciano de Melo Pompei  
Cassiana Rosa Galvão Giribela  
Nilson Roberto de Melo

### IDENTIFICAÇÃO

A.M.S.S., 42 anos de idade, professora.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Paciente procurou atendimento para orientação anticoncepcional.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere relacionamento estável há 1 ano, durante o qual utilizou preservativo. Neste momento, pretende adotar um método anticoncepcional mais eficaz, pois tem medo de engravidar. No passado, em outro relacionamento, utilizou pílula anticoncepcional com excelente adaptação. Refere que gostaria de utilizar pílula, mas informa preocupação pelo fato de ter mais de 40 anos de idade. Além disso, relata que nos últimos anos seus ciclos menstruais vêm se modificando, às vezes, com alguns atrasos, outras vezes, a menstruação adianta alguns dias; mas outra, eram bem regulares. Reporta, também, que não gostaria de utilizar dispositivos intrauterinos ou implantes. Mostra-se muito preocupada com o peso corporal e informa que não quer nenhum método que a faça ganhar peso.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças crônicas ou cirurgias, exceto obstétricas. Nega tabagismo, etilismo ou uso de drogas.

**Antecedentes familiares** Mãe cardiopata, teve AVC aos 75 anos de idade. O pai teve câncer de próstata. Avó (materna) teve câncer de mama aos 78 anos de idade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos de 7 dias com intervalo de 24 a 35 dias, com volume médio a grande nos últimos anos.

**Antecedentes obstétricos** Dois partos cesarianos, nenhum aborto.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- PA: 120 × 75 mmHg.
- Altura: 1,66 m.
- FC: 84 bpm.
- Peso: 67 kg.

### Ginecológico

- Exame mamário e ginecológico: NDN.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Climatério.
- Anticoncepção.

## CONDUTA

Foi colhida a colpocitologia oncológica e foram solicitados: Mamografia, ultrassonografia transvaginal e perfil lipídico.

## RETORNO

Verificados os resultados dos exames, que se mostraram todos dentro da faixa da normalidade, exceto a ultrassonografia transvaginal, que revelou útero com 121 cm<sup>3</sup>, com dois nódulos de miomas intramurais, um com 1,5 cm e outro com 1,2 cm de diâmetro.

**Conduta** Prescrito anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO).

## COMENTÁRIOS

Embora a fertilidade decline com a idade, especialmente a partir dos 35 anos, mulheres na fase pré-menopáusia, no climatério, ainda podem engravidar; portanto, um método anticoncepcional deve ser indicado caso tenham vida sexual e não desejem gestação.

A taxa de fecundidade das brasileiras na faixa dos 40 aos 44 anos de idade foi quantificada em 6,4% por mil mulheres em 2001. Para efeito de comparação, essa taxa é de 75,7% entre os 25 e 29 anos de idade, e alcança 107,6% aos 20 a 24 anos de idade. Claro que há outros fatores que influenciam essa taxa, como a maior prevalência de mulheres



esterilizadas cirúrgicas na faixa de maior idade. Mesmo assim, a anticoncepção na fase de transição menopausal é de grande relevância médica e social.

Uma das preocupações com relação ao uso de anticoncepcionais hormonais em mulheres com maior idade é em virtude de eventuais interações com doenças crônicas, cuja prevalência aumenta com o avançar da idade. Um estudo brasileiro encontrou prevalência de hipertensão arterial de quase 30% nas mulheres entre 40 e 49 anos de idade, enquanto na faixa de 30 a 39 anos de idade, o valor era de cerca de 10%. Diabetes foi observado em 2,5% das mulheres abaixo dos 50 anos de idade, passando a 12,5% acima dessa faixa etária.

Entretanto, apesar desses acréscimos, a taxa absoluta de eventos cardiovasculares, como infarto e AVC, é relativamente baixa na faixa etária da transição menopausal. Dados de outros países revelam taxas da ordem de 13 por 100 mil mulheres ao ano para infarto, 24 por 100 mil para AVC e 5 a 17 por 100 mil para trombose venosa profunda.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em seus critérios médicos de elegibilidade dos anticoncepcionais, não contraindica os métodos hormonais meramente pela idade da mulher. A única ressalva é o critério para os métodos combinados ser “2” para mulheres com 40 anos ou mais, ao invés de “1”, como ocorre abaixo dessa idade. Essa mudança de critério também ocorre para o injetável trimestral, ou seja, significa que tais métodos geralmente podem ser usados.

Está claro que, havendo alguma doença ou condição clínica que resulte em critério pior, ou que contraindique determinado método anticoncepcional, esse critério pior deve prevalecer sobre o de idade. É o que ocorre, por exemplo, com tabagistas com mais de 35 anos de idade, que têm contraindicação absoluta de métodos hormonais combinados ou mulheres hipertensas, que também não devem utilizar tal família de anticoncepcionais.

Outro ponto importante é que na perimenopausa as irregularidades menstruais são frequentes, e os métodos combinados são bastante úteis na regularização do ciclo menstrual.

Embora os métodos com apenas progestagênio possam causar sangramentos irregulares, o volume de sangue perdido é diminuído em grande parcela das mulheres e, além disso, em parte delas, pode ocorrer amenorreia. A pílula combinada composta por valerato de estradiol e dienogeste, em regime de quatro fases, é um novo anticoncepcional combinado que tem como uma de suas propriedades a redução do volume menstrual, o que pode ser interessante na fase de transição menopausal.

Outra vantagem dos métodos hormonais combinados, na transição menopausal, é seu uso na presença de sintomas vasomotores, já que tais métodos anticoncepcionais podem controlá-los enquanto se aguarda o momento de parar a contracepção e, possivelmente, iniciar a terapêutica hormonal da pós-menopausa.



Os métodos comportamentais ou de abstinência não são apropriados na transição menopausal em função das irregularidades do ciclo e das inconsistências na ovulação, o que dificulta a predição do período fértil.

Os dispositivos intrauterinos (DIU) podem ser empregados na transição menopausal, entretanto, deve-se estar atento ao fato de que o DIU de cobre aumenta a perda sanguínea menstrual e pode se associar à dismenorreia. Por outro lado, o dispositivo liberador de levonorgestrel tende a reduzir a perda sanguínea, podendo induzir amenorreia, embora haja também a possibilidade de ocorrerem irregularidades menstruais.

Convém destacar que o fato de a paciente em questão apresentar miomas não contraindica nenhum dos métodos anticoncepcionais hormonais. Segundo a OMS, os DIU somente são contraindicados por miomas quando eles distorcem a cavidade uterina.

O momento de suspender o método contraceptivo é um tema bastante controverso. Deve-se considerar primeiramente que, apesar dos estudos sobre os níveis séricos de hormônio antimülleriano, de inibina B, de FSH e a contagem de folículos antrais à ultrassonografia, ainda não há um método ótimo para predizer a chegada da menopausa, o que dificulta estabelecer um método perfeito para indicar o momento de interromper a anticoncepção.

Apesar do fato de que, aos 50 anos de idade, cerca de metade das mulheres ainda não está na pós-menopausa, sabe-se que a grande maioria, aos 55 anos de idade, já está nesse período. Dessa forma, entre 50 e 55 anos de idade, uma significativa parcela das mulheres pode estar sob risco de engravidar. Por isso, a OMS recomenda o uso de métodos anticoncepcionais caso tenham vida sexual ativa.

A OMS também indica que o método anticoncepcional seja mantido até 12 meses após a interrupção das menstruações. Essa regra talvez possa ser melhor aplicada às usuárias de métodos de barreira e de DIU de cobre, pois como os métodos hormonais influenciam a menstruação, ficaria difícil seguir esse parâmetro. Nesses casos, a recomendação desse organismo internacional é utilizar método não hormonal por 12 meses, após a última menstruação, depois de haver interrompido o método hormonal.

Nem todos pensam da mesma forma. Caso a mulher utilize método hormonal combinado, uma das recomendações é a manutenção do método até os 50 anos de idade, mudando para um método que contenha apenas progestagênio, que deve ser mantido até os 55 anos de idade, e então interrompido. Alternativamente, sugere-se fazer dosagens séricas de FSH, e caso esteja acima de 30 mU/mL por pelo menos duas ocasiões, com intervalo entre elas de dois meses ou mais, o método pode ser interrompido.

É importante destacar que essas recomendações são empíricas ou baseadas em experiências pessoais, sem estudos suficientes para suportá-las.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91(5):1646-53.
2. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22(4):271-6.
3. Freitas OC, Resende de Carvalho F, Marques Neves J, Veludo PK, Silva Parreira R, Marafioti Gonçalves R et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Catanduva, SP. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(1):9-21.
4. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81(1):8-15.
5. Goldenberg P, Schenkman S, Franco LJ. Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. *Rev Bras Epidemiol* 2003; 6(1):18-28.
6. Hardman SM, Gebbie AE. Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009; 63(3):204-12.
7. Machado RB. Anticoncepção na perimenopausa. In: Camargos AF, Pereira FAN, Cruzeiro IKDC, Machado RB (eds.). *Anticoncepção, endocrinologia e infertilidade*. Belo Horizonte: Coopmed, 2011. p.167-70.
8. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p.300
9. Penney G. Contraception in adolescence and the perimenopause. *Medicine* 2006; 34(1):20-2.
10. Rönnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(8):716-21.
11. Rothwell P, Coull A, Silver L, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366(9499):1773-83.
12. Schwallie PC, Assenzo JR. Contraceptive use-efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil Steril* 1973; 24(5):331-9.
13. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. *Heart* 1998; 80(1):40-4.

14. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), INFO Project. Family planning: a global handbook for providers (2008 update). Baltimore e Geneva: CCP e WHO, 2008. Disponível em: <http://www.fphandbook.org>. Acessado em: 4/2011.
15. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: WHO, 2010. pp.121. Disponível em: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/). Acessado em: 4/2011.
16. World Health Organization. Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1998; 877(i-vii):1-89.



## Questões

**1. Considerando uma mulher de 44 anos de idade em transição menopausal, que faça uso de pílula combinada de terceira geração contendo 30 mcg de etinilestradiol, bem adaptada, e sem doenças concomitantes nem tabagismo, é correto afirmar que:**

- a. Deve-se trocar o anticoncepcional por pílula de apenas progestagênio até os 50 anos de idade e então interromper a contracepção.
- b. Deve-se recomendar a interrupção da pílula e inserir um dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, que também ajudaria na proteção endometrial na pós-menopausa.
- c. O dispositivo intrauterino de cobre está contraindicado, pois a chance de ter miomas uterinos é elevada.
- d. Deve-se recomendar a interrupção imediata do método anticoncepcional e contraindicar qualquer método hormonal, indicando o uso de preservativo a ser mantido até 12 meses após a última menstruação.
- e. Pode-se manter o anticoncepcional atual por mais alguns anos, pelo menos até os 50 anos de idade, a não ser que surjam contraindicações.

**2. Na transição menopausal, é correto dizer que:**

- a. As dosagens séricas do hormônio antimülleriano e da inibina B são relevantes para indicar o momento de parar o método anticoncepcional.
- b. Há maior prevalência de doenças crônicas, por exemplo, hipertensão arterial.
- c. As taxas de doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, são muito elevadas, contraindicando o uso de métodos anticoncepcionais hormonais combinados.
- d. Os dispositivos intrauterinos de cobre são invariavelmente contraindicados, dada a elevada taxa de menorrugas ou hipermenorrugas.
- e. As pílulas combinadas não devem ser empregadas se os sintomas vasomotores estiverem presentes, mesmo que as menstruações ainda ocorram.

**3. Uma mulher de 50 anos de idade que tem vida sexual ativa deve manter o uso de método contraceptivo até:**

- a. Parar de ter relações sexuais.
- b. Ficar sem o método e não menstruar por 1 ano.
- c. Apresentar sintomas vasomotores.
- d. Atingir os 55 anos de idade ou apresentar FSH maior que 30 UI/L em duas dosagens com intervalos de pelo menos 2 meses.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.





Arícia Helena Galvão Giribela  
Cassiana Rosa Galvão Giribela  
Nilson Roberto de Melo

## IDENTIFICAÇÃO

S.A., 14 anos de idade, parda, estudante, católica, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Orientação contraceptiva.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere que iniciou atividade sexual há 1 mês e não quer engravidar. Busca orientação em relação à contracepção. Refere também que durante o ato sexual apresentou sangramento.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** Nega patologias.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos irregulares, fluxo normal (5 dias).

**Antecedentes mamários** Telarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual há 1 mês.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, acianótica, afebril.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,60 m.
- Peso: 70 kg.
- IMC: 27 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Estágio 3 de Tanner, simétricas, sem retrações ou nódulos palpáveis.
- Abdome: Plano, flácido, indolor, sem massas palpáveis.
- OGE: Pelos genitais estágio 4 de Tanner, formações labiais e vestibulo normais para sexo e idade.
- OGI: Especular, colo epitelizado, sem secreções anormais, vagina com trofismo preservado. Ao toque bimanual, palpa-se útero de forma e volume normais. Anexos não palpados.

## HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- Contracepção em adolescente.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Nenhum.

## COMENTÁRIOS

### Tratamento

- Introdução de método anticoncepcional hormonal combinado oral (pílula de baixa dose).
- Orientações quanto à prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e uso de preservativo masculino durante as relações.
- Orientações dietéticas e quanto à atividade física.

### Dados da literatura

Segundo os critérios médicos de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde, a adolescente pode utilizar qualquer método contraceptivo reversível após a menarca, desde que não coexistam outras contraindicações.



A camisinha masculina previne contra a gravidez e contra as doenças sexualmente transmissíveis, é de fácil uso e acesso, além de ser de baixo custo. Sua utilização deve ser encorajada, mesmo que outro método de alta eficácia seja escolhido.

Contraceptivos hormonais combinados orais (AHCO) não devem ser prescritos antes da menarca. Um grande estudo populacional não demonstrou correlação entre aumento de risco para câncer de mama e uso de contraceptivos combinados antes dos 20 anos de idade, nem tempo de uso, dose hormonal e história familiar de câncer de mama.

A acne é um problema frequente em mulheres jovens. Uma revisão de 12 estudos da Cochrane concluiu que o uso de AHCO reduz o número e a severidade das lesões quando comparado com placebo, mas deve-se considerar o progestagênio utilizado.

A baixa adesão na adolescência deve ser considerada na prescrição dessa categoria de contraceptivos, pois o uso diário em adolescentes (26%) é menor do que em mulheres de outras faixas etárias (40%). O aconselhamento é fundamental, tanto na forma de uso como para aumentar a tolerância com efeitos iniciais e transitórios como náusea e *spotting*, comuns nos 3 primeiros meses de uso. Na presença de problemas de aderência, outros métodos devem ser considerados, como injetável mensal, anel vaginal mensal e adesivo transdérmico semanal, que seguem as mesmas contraindicações dos métodos orais.

Na presença de contraindicações aos métodos combinados, podem ser utilizados métodos somente de progestagênio, como injetável trimestral (AMP-D), implante subdérmico, DIU medicado e pílula de desogestrel; as minipílulas devem ser restritas, pois sua meia-vida não permite atrasos no uso.

O AMP-D pode ser utilizado por adolescentes, mas alguns pontos devem ser considerados. Em mulheres menores de 16 anos de idade, alguns estudos sugerem possível efeito no pico de massa óssea. Um estudo longitudinal de Theintz et al. indicou que o pico de massa óssea ocorre entre 11 e 14 anos de idade; uma revisão sistemática demonstrou que, após a interrupção do uso, ocorre retorno da densidade mineral óssea caso tenha havido redução durante o uso de AMP-D. A OMS considera que os riscos são menores que o benefício, mas devem ser considerados atentamente na prescrição. Outros fatores a considerar são a demora de retorno à fertilidade, o ganho de peso e o padrão irregular de sangramento associados a esse método.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Lara-Torre E, Spotswood L, Correia N, Weiss PM. Intrauterine contraception in adolescents and young women: a descriptive study of use, side effects, and compliance. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24(1):39-41.
2. Weisberg E. Contraceptive options for women in selected circumstances. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2010; 24(5):593-604.
3. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: World Health Organization, 2009.

## Questões

**1. Entre os métodos contraceptivos, qual é contraindicado para uso em adolescentes?**

- a. DIU.
- b. Implante subdérmico.
- c. Adesivo transdérmico.
- d. Pílula.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

**2. O conceito de dupla proteção inclui:**

- a. O uso de camisinha nas primeiras duas relações.
- b. O uso de camisinha masculina e feminina ao mesmo tempo.
- c. O uso de um contraceptivo apenas de progestagênio e um DIU.
- d. O uso de um método oral e outro por outra via.
- e. O uso de um método de alta eficácia e outro de barreira.

**3. Qual dos contraceptivos abaixo prejudica definitivamente o crescimento em usuárias adolescentes?**

- a. Pílula combinada.
- b. Minipílula.
- c. Injetável trimestral.
- d. DIU de cobre.
- e. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.



Arícia Helena Galvão Giribela  
Cassiana Rosa Galvão Giribela  
Nilson Roberto de Melo

## IDENTIFICAÇÃO

S.A., 34 anos de idade, branca, advogada, católica, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Orientação contraceptiva.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há 3 anos. Estava sem parceiro até 1 mês atrás, quando reiniciou atividade sexual e não quer engravidar. Busca orientação em relação à contracepção.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** NDN.

**Antecedentes pessoais** LES, no momento inativo, sem uso de medicações.

**Antecedentes familiares** NDN.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 13 anos de idade. Ciclos regulares, fluxo normal de 5 dias a cada 28 dias.

**Antecedentes mamários** Telarca aos 12 anos de idade.

**Antecedentes sexuais** Início da atividade sexual aos 20 anos de idade.

**Antecedentes obstétricos** Nuligesta.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica, acianótica, afebril.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,60 m.
- Peso: 55 kg.
- IMC: 21 kg/m<sup>2</sup>.
- Pescoço: NDN.
- Tórax: NDN.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem retrações ou nódulos palpáveis, axilas sem linfonodos palpáveis.
- Abdome: Plano, flácido, indolor, sem massas palpáveis.
- OGE: Pilificação genital, formações labiais e vestíbulo normais para sexo e idade.
- OGI: Especular, colo epitelizado, sem secreções anormais, vagina com trofismo preservado; ao toque bimanual, palpa-se útero de forma e volume normais. Anexos não palpados.

## EXAMES COMPLEMENTARES

**Laboratoriais** Anticorpo antifosfolípide negativo.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- LES sem atividade.
- Necessidade contraceptiva.

## CONDUTA

- Introdução de método anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) (pílula de baixa dose).
- Orientações quanto à prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e uso de preservativo masculino durante as relações.

## COMENTÁRIOS

### Dados da literatura

A fertilidade é mantida, apesar da incidência de doença reumatológica, na maioria das mulheres. É particularmente importante discutir contracepção, pois essas mulheres,



muitas vezes, tomam medicamentos que podem ser prejudiciais ao feto. Além disso, a gravidez deve coincidir com um período de quiescência da doença, aumentando, dessa forma, as chances de uma gravidez saudável e sem complicações para a mãe e para o bebê.

Os estudos ainda não são definitivos em suas conclusões referentes ao surgimento do LES e ao uso de contraceptivos, mas os últimos resultados sugerem não haver associação.

O estrogênio influencia a atividade da doença, exercendo efeito imunoestimulatório; porém, estudos sobre o uso dos contraceptivos combinados e o aumento ou a diminuição da atividade da doença têm sido conflitantes.

Métodos de barreira são os únicos que protegem contra doenças sexualmente transmissíveis. A taxa de gravidez indesejada, no entanto, permanece elevada: 17% para preservativos e 16% para uso de espermicida.

## DIU

Os DIU disponíveis no Brasil são os de cobre e os de levonorgestrel; ambos podem ser utilizados em mulheres com doenças reumatológicas. A imunossupressão que muitas vezes é causada pela doença ou pelo tratamento não deve ser considerada contraindicação para a inserção do dispositivo quando se considera o risco da gestação não planejada *versus* o risco de infecção relacionado à inserção. Nos primeiros 20 dias que seguem à inserção, estima-se o risco de infecção em 1%. Especificamente nos casos de mulheres com alto grau de imunossupressão, podem ser administrados antibióticos de forma profilática.

## Métodos com progestagênio

Todos os métodos com progestagênio podem ser utilizados por mulheres com doenças reumatológicas. As opções mais utilizadas são a pílula de desogestrel, o injetável trimestral, o implante subdérmico e o DIU de levonorgestrel, pois são métodos seguros e de boa eficácia, que, até o momento, não foram relacionados à piora da doença nem foram associados a maior risco de trombose.

## Métodos combinados

Os métodos combinados contêm estrogênio e progestagênio. As mulheres lúpicas têm risco de trombose três vezes maior que a população geral e, dessa forma, a presença do estrogênio, também fator de risco, deve ser considerada cuidadosamente.

A realização de dois estudos randomizados, placebo-controlados, avaliou essa questão e concluiu que em mulheres com lúpus inativo ou estável e com anticorpos antifosfolípidos negativos, o uso do estrogênio não causou piora da doença ou do risco trombotogênico. Esses estudos não incluíram mulheres com doença ativa, não permitindo a avaliação das pílulas combinadas nessa população.

O estudo Selenia exclui mulheres com anticorpos antifosfolípides positivos, e o de Sanchez-Guerrero permitiu que entrassem no estudo, mas não com síndrome antifosfolípide.

Resumidamente, até o momento, sugere-se o uso de métodos combinados com cautela e apenas em mulheres com lúpus leve ou inativo e sem anticorpos antifosfolípides, em formas ativas ou graves da doença; os DIU e os métodos contendo apenas progestagênio devem ser considerados. Deve-se ter atenção especial ao uso de acetato de medroxiprogesterona injetável trimestral em pacientes recebendo corticosteroides pelo aumento do risco de perda óssea na associação.

Em todas as pacientes com LES, deve ser pesquisada a presença de anticorpos antifosfolípides antes do início do uso dos AHCO.

Evitar o uso do adesivo contraceptivo até que mais dados estejam disponíveis, em razão da maior exposição estrogênica desse método em relação a outras formas de contracepção hormonal.

É necessária cautela em relação ao uso de AHCO com drospirenona em mulheres com LES, pois podem predispor à hipercalcemia, principalmente em pacientes com insuficiência renal.

### **Artrite reumatoide**

Na artrite reumatoide, ao contrário do lúpus, sugere-se que o uso de contraceptivos combinados melhore os sintomas da doença. Isso é observado principalmente pela ocorrência de melhora dos sintomas na gestação, piora no pós-parto e com o uso de estrogênio natural na pós-menopausa.

O uso terapêutico dos AHCO na artrite reumatoide não tem sido extensivamente estudado. Apesar de não terem sido observados efeitos benéficos dos AHCO, não há evidências de que seu uso exacerbe atividade da doença. Tanto métodos combinados, como apenas de progestagênio e DIU, podem ser utilizados. Em pacientes com artrite severa, o anel vaginal ou o diafragma podem ter inserção dificultada.

### **Síndrome antifosfolípide**

Quando se considera a síndrome antifosfolípide em mulheres com altos títulos (> 40 GPL) desses anticorpos, a prescrição de contraceptivos combinados deve ser evitada. Na presença de baixos títulos de anticorpos antifosfolípides, os estudos são ainda insuficientes, sugerindo-se a utilização de métodos apenas de progestagênio.



**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Acog practice bulletin. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1453-72.
2. Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(3):373-85.
3. Petri M, Kim M Y, Kalunian K C, Grossman J, Hahn B H, Sammaritano LR et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550-58.
4. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(5):273-81.
5. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc A et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539-49.
6. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: World Health Organization, 2009.

## Questões

**1. Quanto à contracepção em doenças reumatológicas, pode-se afirmar que:**

- a. A fertilidade é reduzida.
- b. Os medicamentos utilizados para o tratamento diminuem a fertilidade definitivamente.
- c. Não são necessários métodos contraceptivos.
- d. Não é possível usar nenhum método contraceptivo, pois o risco é sempre muito grande.
- e. A orientação contraceptiva é fundamental para evitar riscos e adequar o momento correto à gravidez.

**2. A mulher com LES e presença de anticorpos antifosfolípidos positivos deve:**

- a. Não engravidar nunca.
- b. Usar pílula combinada.
- c. Usar DIU ou métodos de progestagênio.
- d. Usar métodos de barreira apenas quando a doença piora.
- e. Engravidar rapidamente.

**3. Em relação à artrite reumatoide, é correto afirmar que:**

- a. As mulheres têm dor e não têm atividade sexual.
- b. As medicações utilizadas para seu tratamento não fazem mal ao feto.
- c. As mulheres com essa doença, de forma severa, podem ter dificuldades de colocação de métodos vaginais como o anel e o diafragma.
- d. A indicação da contracepção é idêntica ao lúpus.
- e. Não permite o uso de nenhum método contraceptivo.



Luciano de Melo Pompei  
Aricia Helena Galvão Giribela  
Nilson Roberto de Melo

### IDENTIFICAÇÃO

M.C.S., 36 anos de idade, branca, secretária.

### ANAMNESE

**Queixa** Deseja método anticoncepcional.

**História pregressa da moléstia atual** Paciente refere câncer de mama à esquerda, há 4 meses. Trouxe relatório do oncologista informando que a paciente apresentou carcinoma ductal invasivo, estágio I. Foi submetida à quadrantectomia, com estudo anatomopatológico de margens operatórias, que se mostraram livres, seguida de biópsia de linfonodo sentinela, que se mostrou negativo. Na sequência, foi submetida à radioterapia. A análise imuno-histoquímica revelou receptores hormonais negativos e HER-2 positivo. Já iniciou quimioterapia, que deve durar 6 meses. Não fará uso de tamoxifeno.

**Antecedentes pessoais** Nega doenças.

**Antecedentes familiares** Mãe hipertensa. Pai teve infarto do miocárdio aos 65 anos de idade. Nega casos de câncer.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 12 anos de idade. Ciclos de 4 dias, com intervalo de 28 dias; fluxo de volume médio. Apesar da quimioterapia, ainda menstrua.

**Antecedentes obstétricos** Uma gravidez de parto normal e nenhum aborto.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral, corada, hidratada, eupneica.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,70 m.
- Peso: 65 kg.
- FC: 76 bpm.

### Ginecológico

- Cicatriz na mama esquerda decorrente da quadrantectomia.
- Restante: NDN.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Câncer de mama prévio.
- Desejo de método anticoncepcional.

## CONDUTA

Feita inserção de dispositivo intrauterino (DIU) de cobre.

## COMENTÁRIOS

A anticoncepção em mulheres que tiveram câncer de mama é um tema cada vez mais relevante, pois cerca de 4% dos casos da doença acometem mulheres antes dos 40 anos de idade nos Estados Unidos.

Outro ponto importante, é que a amenorreia, que frequentemente decorre da quimioterapia, pode ser reversível. Além disso, a ocorrência de amenorreia depende fundamentalmente da idade da paciente, dos agentes quimioterápicos empregados e das doses administradas. Dessa forma, não é possível prever se e quando voltará a menstruar e ovular; mulheres tratadas de câncer de mama podem estar sob risco de engravidar e devem estar atentas para a anticoncepção.

Em mulheres sem antecedente pessoal de câncer de mama, o uso de métodos anticoncepcionais hormonais não parece aumentar o risco de desenvolver essa neoplasia ou, se houver algum efeito, este é de magnitude muito pequena.

Uma metanálise de 54 estudos realizada pelo The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, em 1996, concluiu que a pílula anticoncepcional se associou ao risco relativo de 1,24 (IC 95%: 1,15 a 1,33), que desaparece 10 anos após a interrupção do método.



Um estudo de 2002 com 4.575 casos de câncer de mama e 4.682 controles concluiu que o anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) não aumentava o risco de desenvolver a doença.

Outra evidência, esta a partir de uma grande coorte britânica, seguida desde os anos 1960, conhecida como Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study, também não encontrou associação entre AHCO e risco de desenvolver câncer de mama, a partir de dados de mais de 23 mil usuárias de AHCO e de outras quase 24 mil não usuárias.

Mais recentemente, esse grupo publicou dados de mortalidade por diversas doenças e revelou que a pílula anticoncepcional não se associou a acréscimo de risco de morte por câncer de mama, mostrando risco relativo ajustado de 0,94 (IC 95%: 0,71 a 1,25).

Portanto, conforme relatado, as evidências predominantes são de não haver acréscimo de risco significativo para câncer de mama entre usuárias de pílula anticoncepcional do tipo combinado.

Além disso, não parece haver associação entre uso prévio de pílula anticoncepcional e prognóstico do câncer mamário.

Entretanto, é bem conhecido que os esteroides sexuais exercem efeito proliferativo tanto no tecido mamário normal quanto em células de câncer de mama.

Dessa forma, apesar da ausência de estudos randomizados e praticamente a inexistência de observacionais que tenham avaliado o uso de anticoncepcionais hormonais por mulheres que tiveram câncer de mama, não se considera adequado prescrever tais métodos a mulheres com antecedente pessoal de neoplasia mamária. A Organização Mundial da Saúde (OMS) contraindica os métodos hormonais para mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama, seja ele recente (categoria 4) ou há mais de 5 anos (categoria 3).

Um estudo caso-controle de 2008 avaliou apenas mulheres que tiveram câncer de mama, comparando mulheres que apresentaram câncer na mama contralateral com aquelas que não apresentaram novo câncer. O uso de AHCO após o primeiro diagnóstico de câncer de mama não se associou a aumento de risco para o câncer contralateral assíncrono (RR = 1,56; IC 95%: 0,71 a 3,45); no entanto, esse resultado tem como base baixa prevalência de usuárias desse tipo de anticoncepcional após o primeiro diagnóstico de câncer de mama (apenas 15) e, portanto, não possibilita afirmar que seja seguro, em nenhuma hipótese. Dessa forma, deve prevalecer a recomendação da OMS, ou seja, anticoncepcionais hormonais estão contraindicados após o câncer de mama.

Ponto importante a se considerar é quanto à contraindicação ou não do uso do DIU liberador de levonorgestrel. O primeiro aspecto a ressaltar é que o levonorgestrel é absorvido no endométrio e pode ser detectado no sangue periférico, embora em níveis bem inferiores aos que se observam após a administração de pílula combinada contendo a substância; todavia, são níveis significativos.

Conhece-se apenas um estudo que tenha avaliado o efeito do DIU liberador de levonorgestrel em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Esse estudo, publicado em 2008, comparou 79 mulheres com câncer de mama que usavam o dispositivo, com outras 120, que não usavam nem nunca haviam utilizado o método. Os grupos eram pareáveis quanto às características dos tumores mamários. A taxa de recorrência do câncer foi de 21,5% entre usuárias contra 16,6% entre não usuárias do dispositivo de levonorgestrel, conferindo risco relativo de 1,86, que não se mostrou estatisticamente significativo (IC 95%: 0,86 a 4,00). Por outro lado, uma análise de subgrupo mostrou maior risco de recidiva naquelas que tiveram o dispositivo inserido após o diagnóstico de câncer de mama, em oposição às que já usavam o método antes do diagnóstico oncológico; entretanto, o primeiro subgrupo apresentava mais fatores de risco para recidiva do que o grupo-controle. Em conclusão, esse estudo não permite dizer que há segurança na indicação do método para mulheres que tiveram câncer de mama, devendo-se aguardar outros ensaios nesse sentido.

Em virtude da falta de evidências de segurança do DIU liberador de levonorgestrel em mulheres que já tiveram câncer de mama, a OMS é bem clara ao contraindicar o método em seus Critérios de Elegibilidade Médica para Métodos Anticoncepcionais, de forma idêntica aos demais métodos hormonais, como foi anteriormente detalhado.

Levando-se em conta os critérios da OMS, no caso apresentado, o DIU de cobre foi considerado a melhor opção pela alta eficácia anticoncepcional e por não apresentar efeito sistêmico.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society, 2010. pp.66. Disponível em: [www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/index](http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/index). Acessado em: 9/2011.
2. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3310-6.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-27.
4. Figueiredo JC, Bernstein L, Capanu M, Malone KE, Lynch CF, Anton-Culver H et al. Oral contraceptives, postmenopausal hormones, and risk of asynchronous bilateral breast cancer: the WECARE Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1411-8.



5. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340:c927.
6. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335(7621):651-8.
7. King RJ. A discussion of the roles of oestrogen and progestin in human mammary carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39(5B):811-8.
8. Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005; 83(2):398-404.
9. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2025-32.
10. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1045-51.
11. Pompei LM, Carvalho FM, Ortiz SC, Motta MC, Cruz RJ, Melo NR. Morphometric evaluation of effects of two sex steroids on mammary gland of female rats. *Maturitas* 2005; 51(4):370-9.
12. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90(1):17-22.
13. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4.ed. Geneva: WHO, 2010. pp.121. Disponível em: [www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/). Acessado em: 4/2011.

## Questões

**1. Pode-se dizer que mulheres na menacme, com câncer de mama, que são tratadas com quimioterapia:**

- a. Sempre desenvolvem amenorreia.
- b. Nem sempre desenvolvem amenorreia, mas quando esta ocorre, ela é irreversível.
- c. Raramente desenvolvem amenorreia, mas quase sempre ficam inférteis.
- d. Mesmo que desenvolvam amenorreia, devem se preocupar com anticoncepção, pois o quadro pode ser reversível.
- e. A ocorrência de amenorreia não depende da idade da paciente submetida à quimioterapia.

**2. Com relação aos métodos anticoncepcionais hormonais, após o câncer de mama, a OMS:**

- a. Contraindica (critérios “4” ou “3”) o dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.
- b. Contraindica o dispositivo intrauterino de cobre.
- c. Contraindica a pílula do tipo combinada, mas autoriza a prescrição de pílula somente de progestagênio.
- d. Libera o uso dos implantes subdérmicos de progestagênio.
- e. Libera, com precauções, o uso do anel vaginal anticoncepcional.

**3. Em mulheres com câncer de mama, é correto afirmar que:**

- a. Não é necessário usar método contraceptivo.
- b. Os contraceptivos combinados podem ser usados somente em baixa dose.
- c. O DIU-LNG é contraindicado.
- d. O DIU de cobre é contraindicado.
- e. A pílula de estrogênio natural pode ser usada.



# Disfunção Sexual

**COORDENAÇÃO**  
**ELSA AIDA GAY DE PEREYRA**





Elsa Aida Gay de Pereyra

Elza Maria Panka Oliveti

Theo Lerner

## IDENTIFICAÇÃO

M.B., 32 anos de idade, casada há 5 anos, comerciante, branca, ensino superior incompleto, natural de São Paulo, SP.

## ANAMNESE

**Queixa e duração** Refere diminuição do desejo sexual e falta de orgasmo há 4 anos. Atribui o fato ao nascimento do filho e refere certa aversão ao sexo.

**Antecedentes pessoais** Diabetes melito há 10 anos, em uso de insulina (compensada). Faz uso de fluoxetina para ansiedade.

**Antecedentes menstruais** Menarca aos 13 anos de idade, com ciclos regulares e eumenorreicos.

**Antecedentes sexuais** Coitarca aos 18 anos de idade. A paciente referiu que sua coitarca foi decepcionante, “sem graça”, e que sofreu abuso sexual por um vizinho aos 8 anos de idade, que passava a mão em seus órgãos genitais. Refere masturbação desde os 15 anos de idade e é heterossexual.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações, um parto cesariano (há 4 anos) e um aborto de 4 meses, em que foi feita curetagem.

Teve oito parceiros sexuais na vida, sendo o primeiro aos 18 anos de idade – o namorado (de quem se separou após ter relação sexual), quatro relacionamentos ocasionais, o primeiro marido (com quem ficou casada por 2 anos), outro namorado e o marido atual, há 5 anos. Refere desejo e prazer sexual com todos os parceiros até o nascimento do primeiro filho.

Pratica e recebe sexo oral. Gosta da prática. “Aprendeu a gostar” de sexo anal, porque o marido gosta.

A Tabela 1 apresenta a anamnese sexual da paciente, e a Tabela 2 apresenta a resposta sexual.

**Tabela 1** Resposta sexual

Desejo	Diminuído
Lubrificação	Diminuída
Orgasmo	Falta de orgasmo
Dispareunia	Às vezes, de profundidade
Frequência atual de relações sexuais	2 vezes/semana Não gosta, faz apenas porque o marido quer Está desconfortável com o corpo após a gravidez Refere estar em harmonia com o marido

**EXPECTATIVAS QUANTO AO TRATAMENTO**

Descobrir por que o marido tem mais desejo e prazer do que ela.

**DIAGNÓSTICO**

- Ausência ou perda do desejo sexual (CID F52.0).
- Anorgasmia (CID F52.3).
  - Ausência ou perda do desejo sexual e anorgasmia.
  - Índice inventário de Beck: 30.
  - Índice QSF da consulta inicial: 38.
  - Índice QSF do final do grupo (participou de 7 das 8 sessões): 46.

**PONTOS RELEVANTES**

- Papel da maternidade.
- Falta de diálogo.
- Expectativa irreal quanto ao tratamento.
- Autoestima e autoimagem.
- Falta de disponibilidade para mudança.
- Ganhos obtidos após terapia comportamental:



- maior aceitação da imagem corporal;
- melhora do diálogo;
- questionamentos quanto ao relacionamento;
- limites ao papel materno.

Tabela 2 Bioquímica

Glicemia de jejum	158 mg/dL
Colesterol	Total: 144 mg/dL
	HDL: 72 mg/dL
	LDL: 60 mg/dL
	VLDL: 12 mg/dL
Triglicérides	59 mg/dL
Dosagens hormonais	LH: 3,1 IU/L
	FSH: 5,1 IU/L
	Testosterona total: 46 mg/dL
	Testosterona livre: 15 pmol/L
	SHBG: 85 nmol/dL
	DHEA-S: 1.900 mg/mL
	DHEA: 12,9 ng/mL
	Androstenediona: 2,8 ng/mL
	PRL: 11 ng/mL
	E2: 52 pg/mL
	Insulina: < 2,5 mcU/mL
	17-OH-P: 0,6 ng/mL
	T4L: 0,89 ng/mL
	TSH: 1,47 mcU/mL

COMENTÁRIOS

Pesquisas populacionais têm mostrado a alta prevalência de disfunções sexuais em mulheres, sendo a anorgasmia uma das mais frequentes causas de sofrimento na esfera da sexualidade, com reflexos nos planos individual e de relacionamento. Nos Estados Unidos, as disfunções sexuais foram consideradas um problema de saúde pública em razão dos seus reflexos na qualidade de vida. Uma pesquisa de Abdo mostrou que, no Brasil, a mulher é 5 vezes mais acometida por disfunção orgásmica que o homem, com uma prevalência de 26,2% de anorgasmia nas mulheres pesquisadas. Recentemente, em estudo coordenado por Laumann, observou-se que a queixa de anorgasmia é comum em todas as regiões do mundo, com prevalência variando de 18 a 41%, conforme a área estu-

dada. O advento de novas terapias para as disfunções sexuais masculinas tem conduzido a atenção para os mesmos problemas em mulheres e estima-se que 42% daquelas com queixa sexual buscam ajuda do seu ginecologista em primeiro lugar.

Por muito tempo, o orgasmo feminino foi negado, despercebido, visto como desnecessário e até considerado doentio para as mulheres. Freud, no começo do século XX, trouxe uma nova dimensão sobre a importância da sexualidade no desenvolvimento do ser humano. O surgimento dos anticoncepcionais orais desvinculou a atividade sexual da atividade reprodutiva, culminando na revolução sexual dos anos 1960, que liberou a mulher para a busca da satisfação sexual. Por outro lado, observa-se, atualmente, uma tendência a supervalorizar o desempenho sexual, de modo que o orgasmo feminino passou de proibido a obrigatório, gerando a “ditadura do orgasmo”, como se este fosse o objetivo único e final da atividade sexual, desconsiderando o fato de que a maioria das mulheres aprecia a aproximação e a intimidade tanto quanto a obtenção do orgasmo.

A resposta sexual do adulto caracteriza-se pela percepção subjetiva de desejo, pela excitação sexual e pelas mudanças fisiológicas no corpo que, na persistência do estímulo sexual, desencadeiam o orgasmo. O orgasmo feminino é uma sensação variável, transitória, de intenso prazer, que cria uma alteração no estado de consciência, usualmente acompanhada por contrações da musculatura estriada circunvaginal pélvica, com contrações uterina, anal e miotonia, com indução de bem-estar e relaxamento.

Um dos aspectos mais cruciais do desenvolvimento sexual é a integração da sexualidade com as relações amorosas. Dificuldades sexuais nos relacionamentos existem de longa data e não são restritas à sociedade moderna. Na década de 1950, estudos de Kinsey revelaram comportamentos e insatisfações sexuais até então desconhecidas, além de observar que 25% das mulheres eram totalmente anorgásmicas no primeiro ano do casamento. Já Hunt reportou que 53% das mulheres casadas têm orgasmo sempre e 7% nunca têm orgasmo, enquanto Raboch encontrou taxas de 63% de orgasmo coital.

Embora a disfunção sexual possa acometer apenas um dos parceiros, o problema tem reflexos na relação e passa a ser do casal.

### **Definição**

Anorgasmia é uma situação em que a mulher apresenta uma ausência persistente ou recorrente de orgasmo sexual, após uma fase de excitação sexual com estímulo adequado, levando a uma situação de sofrimento ou dificuldade interpessoal.

O DSM IV divide a anorgasmia em subtipos:

- Quanto ao início: Ao longo da vida ou adquirida.
- Quanto ao contexto: Generalizada ou situacional.
- Quanto aos fatores etiológicos: Psicológicos ou combinados.



Estudos mais recentes da função sexual feminina têm mostrado forte componente psicorrelacional. Levando em consideração esse componente, foi proposta uma nova definição da desordem orgástica feminina, a saber: mesmo com alta excitação, não ocorre o orgasmo ou há diminuição acentuada da intensidade das sensações do orgasmo ou retardo acentuado do mesmo, independentemente de todo tipo de estimulação. Muitas mulheres aumentam sua capacidade orgástica à medida que experimentam uma maior variedade de estimulação e adquirem maior conhecimento sobre o próprio corpo.

### **Causas**

As causas de anorgasmia envolvem vários contextos biopsicossociais. Estudos mais recentes da função sexual feminina têm mostrado a forte influência de componentes psicorrelacionais.

Entre as causas fisiológicas da disfunção orgástica, incluem-se lesões vasculares que diminuem a circulação da pelve, lesão dos nervos espinhais na área pélvica, efeitos colaterais de medicamentos, entre outras. Entre as causas psicológicas, merecem destaque o abuso sexual, a autoimagem e a depressão.

Em termos psicodinâmicos, pode-se entender a disfunção de orgasmo como consequência de diversos fatores, como:

- Falta de técnica do parceiro associada a sentimentos de culpa em relação ao sexo (por parte da mulher).
- Deficiência feminina em assumir um “papel erótico”, ou seja, evidenciar sua sexualidade por meio da sensualidade.
- Temor à satisfação plena.
- Não resolução da evidência da “perda do pênis” (fator psicológico).
- Mecanismos de defesa do ego (conversão, somatização, racionalização, etc.).
- Traumas sexuais.
- Situações existenciais (falta de atração, fadiga, conflitos conjugais, depressão, coito interrompido, etc.).

### **Diagnóstico da anorgasmia**

A sexualidade feminina possui características próprias que devem ser conhecidas para se estabelecer um bom diagnóstico, pois a disfunção sexual feminina é um problema médico, multicausal e multidimensional que tem componentes biológicos e psicológicos.

O diagnóstico deve ser feito com o cuidado de ter julgamento clínico quanto à idade, à experiência sexual e à adequação da estimulação sexual que a mulher recebe. Outro critério é a presença de acentuado sofrimento ou dificuldade interpessoal. Devem-se, ainda, descartar doenças gerais, uso de drogas ou outros transtornos que não no eixo I.

Nas disfunções generalizadas, sempre se deve investigar as condições médicas e o uso de medicamentos. Nas disfunções sexuais situacionais, investigam-se:

- Significado do sexo em um determinado relacionamento.

- Conflitos no relacionamento com determinado parceiro.
- Situações específicas: Uso de drogas ou álcool, falta de privacidade, filhos pequenos, etc.

Uma proposta prática de anamnese levaria em conta:

- **Histórico médico:** Inclui informações médicas gerais (especialmente cardiovascular), cirúrgica, endócrina, ginecológica e questões relacionadas ao trato urinário.
- **Histórico medicamentoso:** Inclui informações sobre drogas; problemas de ordem crônica, debilidade e condições de dor; estado de menopausa e sintomas de gravidez; limitações, aspectos dos partos e histórico de contraceptivos.
- **Histórico social:** Inclui informações familiares, como posição na família, traumas (como violência, divórcio, mortes), histórico de relacionamentos (incluindo o atual) e padrões de comunicação e habilidades.
- **Histórico psicológico:** Inclui emoções gerais (exceto violência) e habilidades (incluindo problemas emocionais e psiquiátricos); uso de medicação e histórico de depressão, incluindo depressão pós-parto.
- **Histórico sexual:** Inclui detalhes sobre as dificuldades sexuais apresentadas (avanço gradual ou rápido, situacional ou generalizado e qualquer evento pertinente durante o tempo do avanço); detalhes sobre o aprendizado sexual e as experiências (incluindo sentimentos a respeito disso, como comportamento sexual dos pais, histórico e estilo de masturbação); traumas sexuais e detalhes sobre como o casal faz sexo e o nível de carícias e dificuldades sexuais. Orientação sexual, satisfação com fantasias sexuais podem ser relevantes.

### *Anorgasmia primária*

Considera-se anorgasmia primária quando a mulher, desde o início da vida sexual, nunca experimentou o clímax. Fatores psicológicos, incluindo inexperiência, falta de conhecimento sexual sobre como realizar estimulação suficiente e timidez, são mais comuns que fatores médicos na anorgasmia primária.

A investigação remete muito ao passado pessoal e relacional, sendo importante considerar as atitudes e crenças dos pais e educadores sobre sexo, as experiências sexuais precoces e os conflitos pessoais sobre o tema, além do histórico clínico pessoal e familiar.

O prognóstico das disfunções sexuais é mais reservado quando a disfunção é primária e quanto maior for o tempo de evolução sem tratamento.

### *Anorgasmia secundária*

A anorgasmia secundária ocorre em uma pessoa anteriormente orgásmica que, após um período de vida sexual satisfatória, passou a apresentar dificuldade na obtenção do orgasmo. Pode ocorrer de forma generalizada ou situacional e diversos fatores podem estar envolvidos. A anamnese deve avaliar as condições médicas intercorrentes e o uso de



medicamentos, e a avaliação psicorrelacional deve investigar perdas, conflitos relacionais e pessoais, ansiedade, medo, raiva e culpa.

Em virtude de causas médicas, a anorgasmia secundária acontece com mais frequência por causa de questões endócrinas, como a síndrome da insuficiência androgênica na mulher e estados de perimenopausa. Na mulher, há um declínio natural dos níveis séricos dos estrogênios e androgênios com o passar dos anos. Baixos níveis de testosterona estão associados a declínio do desejo sexual, da sensação genital, da libido e do orgasmo. Existe uma relação direta entre a frequência de queixas sexuais e os níveis de estradiol abaixo de 50 pg/mL. As queixas sexuais mais comuns nas mulheres climatéricas são desejo sexual diminuído, secura vaginal e dispareunia, que podem levar a alterações no ciclo de resposta sexual, inclusive no orgasmo.

O uso de medicamentos que aumentam a proteína transportadora de hormônios, como tiroxina, estrogênio oral (anticoncepcionais) e gestação, são situações de impacto nos níveis de testosterona.

Durante a gestação e no período pós-parto, a mulher experimenta profundas mudanças hormonais que, aliadas a outros fatores (ansiedade, disfunção sexual anterior, dificuldade nos relacionamentos, etc.), podem afetar a função sexual. Parece haver uma coparticipação de estrogênios e androgênios na estruturação da resposta sexual feminina, envolvendo os seus efeitos conjuntos nos genitais e no cérebro.

As cirurgias pélvicas, o tratamento de câncer e a menopausa iatrogênica também alteram a resposta orgástica. Cirurgias ginecológicas, principalmente após o diagnóstico de câncer, tendem a fazer com que a mulher passe a viver em função do tratamento e podem resultar em mudanças na questão do desejo e do orgasmo.

As mulheres apresentam de 2 a 3 vezes mais depressão que os homens. Aquelas que tiveram, ao longo da vida, transtorno pré-menstrual disfórico ou depressão gestacional e/ou no puerpério, detêm grande risco de depressão na menopausa, em especial, se o nível de instrução for baixo e as condições de vida forem adversas. A depressão conduz à perda da autoestima e da autoconfiança, dificultando os relacionamentos e retroalimentando o mau desempenho da sexualidade. Disfunção sexual e depressão podem ser causa ou consequência uma da outra, existindo uma associação entre depressão e problemas financeiros à inabilidade de orgasmo para as mulheres.

Os antidepressivos prescritos para patologias, como depressão e síndrome do pânico, podem ter disfunções sexuais como efeito colateral. Os principais mecanismos pelos quais os psicofármacos causam disfunção sexual são: ação sobre o sistema nervoso central, levando à diminuição do desejo, da excitação e do orgasmo; efeitos periféricos (efeito antiadrenérgico), levando à dificuldade de orgasmo; e efeitos hormonais pelo aumento da prolactina secundária ao bloqueio dopaminérgico.

Nas mulheres jovens, as causas mais comuns de anorgasmia secundária estão voltadas para o estilo de vida, as dificuldades de relacionamento e os problemas de saúde, como depressão e infecções. Ódio e ressentimentos com o parceiro, cuidados com crian-



ças, papéis domésticos e carreira profissional são comuns. Dilemas contraceptivos ou medo da gravidez podem também inibir a expressão sexual.

Segundo Redelman, nas mulheres mais velhas, as causas de anorgasmia secundária mais frequentes são problemas de saúde, medicamentos e menopausa, além das questões relacionais.

### **Terapia da anorgasmia**

Em alguns casos, a simples orientação dirimindo mitos e tabus e legitimando o prazer sexual soluciona parte das dificuldades sexuais, principalmente em mulheres mais jovens e naquelas que ainda não tiveram repercussão da sintomatologia disfuncional na vida como um todo. Nesses casos, o médico desempenha um papel fundamental, pois pode orientar, esclarecer e prevenir a cronificação dos sintomas.

A sexualidade envolve vários aspectos da vida humana e o contexto biopsicossocial e cultural expressa a complexidade do seu manejo. A visão atual é de que haja uma equipe multidisciplinar envolvendo médicos, psicólogos e terapeutas de casais para dar suporte às diversas situações.

Uma disfunção sexual pode surgir por causa orgânica, mas será agravada, em boa parte das vezes, por repercussão emocional. Caso a origem seja psíquica, as doenças próprias da idade acentuarão os sintomas da dificuldade sexual, respondendo por sua cronificação. Segundo Penteado, o período do climatério e pós-menopausa, com suas variadas questões hormonais, mudanças de humor, alterações relacionais e circunstâncias da vida, além das questões de saúde influenciando na sexualidade, reflete bem a amplitude da diversidade de fatores como causa das disfunções e a necessidade de diversos profissionais para um completo enfoque terapêutico.

Meston também defende o enfoque multidisciplinar no tratamento da anorgasmia, associando métodos psicoanalíticos, cognitivo-comportamentais e farmacológicos.

### ***Psicoterapia individual e grupal***

Vários recursos psicoterapêuticos podem ser utilizados na abordagem da anorgasmia. A psicoterapia individual visa a combater a ansiedade sexual existente e cria condições de ampliar o autoconhecimento, modificar fatores interpessoais, reestruturar cognitivamente e desenvolver ou modificar comportamentos e atitudes. Terapias cognitivo-comportamentais têm sido usadas para mudanças de atitudes, diminuição da ansiedade e técnicas de habilidade do orgasmo, assim como técnicas psicanalíticas.

O tratamento pela psicoterapia sexual é a indicação mais comum, oferecendo bons resultados, e deve incluir a participação do parceiro sexual. Conforme Cavalcanti e Cavalcanti, na terapia específica da anorgasmia, as principais técnicas utilizadas são:

- Exercícios de Kegel.
- Pornografia.
- Autofocagem.



- Treinamento masturbatório.
- Treinamento e partilha de fantasias.
- Simulação do orgasmo.
- Biblioterapia.
- Recondicionamento orgásmico.
- Coito não exigente.
- Manobra de Ponte.

A terapia de casal tem como objetivo facilitar a comunicação, além de medir um conhecimento maior sobre o funcionamento da relação. A terapia grupal, por sua vez, estimula em cada participante o desenvolvimento de suas habilidades comunicacionais e de auto-observação, ampliando o conhecimento e a autonomia na área, o que possibilita novos recursos para lidar com a função sexual. Para o tratamento da anorgasmia, a psicoterapia de grupo tematizada e de tempo limitado, por sua característica vivencial e pela abordagem biopsicossocial, tem sido a modalidade de escolha para muitos casos. O acolhimento e a contingência grupal favorecem o desenvolvimento da capacidade de interagir com os parceiros. As participantes relatam melhora significativa em seus relacionamentos afetivos, incluindo o diálogo e o intercuro sexual. Esse método faz uso, além da ação psicoeducativa, de técnicas que facilitam a desinibição e a expressão.

### **Tratamento farmacológico**

As opções terapêuticas para o tratamento medicamentoso da anorgasmia incluem várias opções, como hormônios, gel, cremes e estimulantes, para melhorar a excitação feminina. Lubrificantes tópicos e cremes para falta de lubrificação e dispareunia são muito utilizados.

Na perimenopausa, têm sido utilizados estrogênios para aliviar sintomas climatéricos. Os estrogênios têm sido classicamente reconhecidos como participantes na resposta genital, melhorando o fluxo sanguíneo local e contribuindo na produção de muco, na lubrificação e na sensação de excitação.

Apesar de não haver consenso sobre sua utilização, a suplementação com testosterona tem sido utilizada em mulheres para aumentar o desejo sexual, mas ainda é necessária maior clareza sobre a função desse hormônio sobre a motivação e a satisfação sexual feminina. Pode-se ponderar a indicação do tratamento androgênico para a mulher na pós-menopausa, sob terapêutica estrogênica, nas quais persistam os sintomas de falta de desejo, desde que não haja outro problema médico ou psicológico que explique o quadro. A tibolona, um hormônio sintético, também tem sido usada para terapia hormonal e melhora da libido.

Os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) têm sido muito pesquisados. Berman descreve melhora da sensação e habilidade para o orgasmo com uso de sildenafil. Os inibidores da PDE-5 são mais indicados para as disfunções por causa do uso de antidepressivos. Nesses casos, também são utilizadas a bupropiona e/ou a buspirona.

Várias outras drogas têm sido pesquisadas, como yoimbina, epinefrina, ginko-biloba, arginina, ginseng, entre outras alternativas fitoterápicas; porém, as evidências não apontam para a comprovação de sua eficácia.

Os profissionais de saúde que atendem queixas de disfunções sexuais precisam estar atentos às mudanças de conceitos, aos novos modelos de resposta sexual feminina e às tendências atuais de intervenção, tanto para a mulher quanto para o casal. O entendimento das comorbidades, a dinâmica do casal e os aspectos da comunicação são exigências atuais nos atendimentos dos profissionais envolvidos.

### LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abdo CHN. Da depressão à disfunção sexual (e vice-versa). São Paulo: Vizzo, 2007.
2. Abdo CHN. Depressão e sexualidade. São Paulo: Lemos, 2004.
3. Abdo CHN. Estudo da vida sexual do brasileiro. São Paulo: Bregantini, 2004.
4. Abdo CHN, Fleury HJ. Aspectos diagnósticos e terapêuticos das disfunções sexuais femininas. *Rev Psiq Clín* 2006; 33:161-6.
5. Abdo CHN (org.). Sexualidade humana e seus transtornos. 2.ed. São Paulo: Lemos, 2000.
6. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
7. Bancroft J. Biological factors in human sexuality. *The Journal of Sex Research* 2002; 39:15-21.
8. Baracat F, Monttelato NDI, Mitre AI, Arap S. Aspectos fisiológicos da sexualidade feminina. *Revista CAU* 2004; 6(2):11-2.
9. Basson R. A model of women's sexual arousal. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2002; 28:1-10.
10. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomized controlled trial. *Br Obstet Gynaecol* 2003; 110:1014-24.
11. Basson R. Recent progresses in the women's sexual function and organic deficiency – Menopause. *The Diary of The North Society of American Menopause* 2004; 11(6):714-25.
12. Basson R, Schultz WW. Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet* 2007; 369:409-24.
13. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003; 170:2333-8.
14. Bianchi-Demicheli F, Ortigue S. Toward an understanding of the cerebral substrates of woman's orgasm. *Neuropsychologia* 2007; 45:2645-59.
15. Cantinelli FS, Camacho RS, Smaletz O, Gonsales BK, Braguittoni E, Rennó Jr J. A oncopsiquiatria no câncer de mama – Considerações a respeito de questões do feminino. *Ver Psiq Clin* 2006; 33(3):124-33.
16. Cavalcanti R, Cavalcanti M. Tratamento clínico das inadequações sexuais. 3.ed. São Paulo: Roca, 2006.



17. Cordás TA, Laranjeiras M. Efeitos colaterais dos psicofármacos na esfera sexual. *Rev Psiquiatr Clín* 2006; 33(3):167-72.
18. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9:162-70.
19. Fernandes CE, Rennó Jr J, Nahas EAP, Melo NR, Ferreira JAS, Machado RB et al. Síndrome de insuficiência androgênica – Critérios diagnósticos e terapêuticos. *Rev Psiquiatr Clín* 2006; 33(3):152-60.
20. Fleury HJ. Estudo comparativo entre dois modelos de intervenção sobre as manifestações da sexualidade na peri-menopausa: modelo fitoterápico e modelo fitoterapêutico associado ao fitoterápico. [Dissertação de Mestrado.]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006.
21. Freud S. Três ensaios sobre a teoria da sexualidade. Rio de Janeiro: Imago, 2002.
22. Hunt MM. Sexual behavior in the 1970s. Chicago: Playboy Press 1974.
23. Kaplan HS. Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques. Nova York: Brunner/Mazel, 1979.
24. Kinsey AC. Sexual behavior in the human female. Filadélfia: Saunders Company, 1953.
25. Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. The social organization of sexuality: sexual practices in the United States. Chicago: University of Chicago Press, 1994.
26. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281(6):537-44.
27. Lopes GP. Disfunções sexuais femininas. *International Braz J Urol* 2003; 29:29-31.
28. Masters WH, Johnson VE. A conduta sexual humana. 2.ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1976.
29. Meston CM, Frohlich PF. Update on female sexual function. *Current Opinion in Urology* 2001; 11:603-9.
30. Meston CM, Levin RJ, Sipski ML, Hull EM, Heiman JR. Women's orgasm. *Annu Rev Sex Res* 2004; 15:173-257.
31. Nicolson P, Burr J. What is "normal" about women's (hetero) sexual desire and orgasm? A report of an in-depth interview study. *Social Science & Medicine* 2003; 57:1735-45.
32. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
33. Pauls RN, Kleeman SD, Karram MM. Female sexual dysfunction: principles of diagnosis and therapy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2005; 60(3):196-205.
34. Penteado SRL, Fonseca AM, Assis JS, Bagnoli VR, Blanco E. Sexualidade na menopausa. *Rev Ginecol Obstet* 2002; 13(4):215-25.
35. Penteado SRL. Avaliação da sexualidade em mulheres na pós-menopausa. [Dissertação de Mestrado.]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.
36. Raboch Jr J, Raboch J, Sindlar M. Coital anorgasmia in marriage. *Zentralbl Gynakol* 1994; 116(2):102-6.
37. Redelman M. A general look at female orgasm and anorgasmia. *Sexual Health* 2006; 3(3):143-53.

38. Sarrel PM. Sexually and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75:26-30.
39. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W et al. Androgen therapy in women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3697-710.
40. World Health Organization. Progress in reproductive health research. Geneva: WHO, 2004.

## Questões

### 1. Quais são os critérios diagnósticos do transtorno orgásmico feminino?

- a. Atraso ou ausência persistente ou recorrente do orgasmo após uma fase normal de excitação sexual.
- b. Causa sofrimento acentuado ou dificuldade interpessoal.
- c. Não é mais bem explicada por outro transtorno.
- d. Não se deve exclusivamente aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

### 2. São causas imediatas de disfunções sexuais, exceto:

- a. Antecipação do fracasso.
- b. Preocupação em satisfazer o parceiro.
- c. Medo da rejeição.
- d. Histórico de abuso sexual na infância.
- e. Falha de comunicação do casal.

### 3. Qual das seguintes afirmações é a correta?

- a. Relação sexual iniciada a partir da neutralidade sexual pode ser plenamente satisfatória.
- b. Sexo é algo natural, espontâneo, não precisa ser aprendido.
- c. Aos homens cabe a principal responsabilidade quanto ao sexo, isto é, são eles que devem estimular e ensinar as mulheres sexualmente.
- d. O orgasmo "normal" é aquele que advém da relação de penetração vaginal.
- e. O melhor orgasmo é aquele desfrutado simultaneamente.



Theo Lerner

Cibele Vieira Cunha Rudge

Elsa Aida Gay de Pereyra

**IDENTIFICAÇÃO**

P.A.R., 21 anos de idade, branca, dona de casa, católica praticante, natural de São Paulo, residente em Taboão da Serra, com ensino médio completo, casada há 3 anos e meio com E., 25 anos de idade, branco, católico não praticante, manobrista, ensino fundamental completo.

**ANAMNESE**

**Queixa e duração** Refere dispareunia desde o início da vida sexual, com piora do quadro após o parto (há 2 anos).

**História pregressa da moléstia atual** Dispareunia de penetração em todas as relações sexuais que realiza. A dor ocorre no início da penetração e é de intensidade moderada a forte, chegando, ocasionalmente, a impedir a penetração. Refere lubrificação vaginal abundante quando estimulada sexualmente e nega disúria após o coito. Não associa o quadro doloroso a qualquer evento traumático em sua vida. Refere bom relacionamento com o marido, que é compreensivo e carinhoso. Nega disfunção sexual do parceiro e não acredita que o tamanho do pênis dele seja responsável pelo quadro doloroso. Diz que a única coisa que atrapalha seu relacionamento é sua dificuldade sexual, tem medo que o parceiro a abandone em decorrência disso.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Nega neuropatias, diabetes, alergias, alterações gastrointestinais ou infecções urinárias de repetição.

**Antecedentes pessoais** Nega antecedentes de depressão ou o uso de qualquer medicamento via oral. Também nega cirurgias prévias, com exceção da cesariana há 2 anos.

**Antecedentes familiares** Refere nunca ter conversado com alguém da família ou ter recebido informações sobre sexualidade (era uma “coisa proibida”). Nega patologias significativas na família.

**Antecedentes ginecológicos** Menarca aos 11 anos de idade, com ciclos menstruais irregulares desde o início do uso de anticoncepcional injetável trimestral. Refere dismenorreia leve, alterações de humor e, ocasionalmente, cefaleia ao menstruar.

**Antecedentes sexuais** Início da vida sexual aos 16 anos de idade, com o atual marido. Relata dor e desconforto desde a primeira relação. Refere ter tido outro parceiro sexual, com o qual também apresentou dor à relação. Desejo e excitação presentes. Gosta das preliminares que realiza com o marido, passando a ficar ansiosa quando o momento da penetração se aproxima. Apresenta orgasmo à masturbação e com sexo oral.

**Antecedentes obstétricos** Duas gestações, sendo um parto cesariano há 2 anos e um aborto há 4 anos. Amamentou por 6 meses.

**Métodos anticoncepcionais** Anticoncepcional injetável trimestral há 2 anos.

## EXAME FÍSICO

### Geral

- Bom estado geral.
- PA: 100 × 60 mmHg.
- Altura: 1,67 m.
- Peso: 58 kg.

### Ginecológico

- Mamas: Simétricas, sem retrações ou abaulamentos, ausência de nódulos palpáveis, expressão negativa.
- Abdome: NDN.
- OGI: Vulva sem sinais inflamatórios, morfologia normal.
- Toque: Desconfortável ao toque, com dor no introito, permitindo apenas exame unidigital. Tônus aumentado da musculatura pélvica, colo indolor à mobilização, útero em AVF móvel, volume normal, indolor à mobilização, anexos livres.
- Especular: Dor à introdução do espéculo, colo epitelizado, conteúdo vaginal fisiológico.



EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os resultados laboratoriais encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais efetuados

Exames	Resultados	Valores de referência
Testosterona total (mg/dL)	56	10 a 90
Testosterona livre (pmol/L)	12	< 8 a 20
Androstenediona (ng/mL)	2,4	1,8 a 3,2
SDHEA (ng/mL)	2.350	até 3.000
TSH (mUI/mL)	1,49	1 a 3,5
T4 livre (ng/dL)	1,09	0,5 a 2
Prolactina (ng/mL)	14	até 30
FSH (mUI/mL)	7,1	5 a 15
LH (mUI/mL)	5,1	5 a 15
Estradiol (pg/mL)	79	20 a 200
Glicemia (mg/dL)	88	< 100
Colesterol total (mg/dL)	164	< 200
HDL (mg/dL)	52	> 150
LDL (mg/dL)	70	< 130
VLDL (mg/dL)	42	< 50
Triglicérides (mg/dL)	79	< 150

Colpocitologia oncótica

- Material satisfatório para avaliação, dentro dos limites da normalidade no material examinado.
- Microbiologia: *Lactobacillus* sp.
- Bacterioscopia de secreção vaginal normal, ausência de fungos ou protozoários.
- Cultura de secreção vaginal negativa.

USG pélvica (paciente não permitiu exame transvaginal)

- Útero e anexos de tamanho normal.
- Eco endometrial sem evidências de espessamentos anômalos.
- Ausência de massas císticas ou sólidas.

Índice do questionário de sexualidade feminina (QSF) de ABD0: 74

O QSF é um inventário de aplicação simples para avaliação da sexualidade feminina. Consiste em 10 questões que abrangem diversos aspectos da resposta sexual feminina.

A pontuação varia de 0 a 100 pontos e a comparação do índice em diferentes momentos constitui um bom parâmetro de evolução da resposta sexual feminina.

## HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

### Diagnóstico sintomático

- Dispareunia de penetração primária.

### Diagnóstico etiológico

- Vaginismo.
- Dispareunia de causa orgânica: Vestibulite vulvar.

O diagnóstico de vaginismo é confirmado apenas após exclusão de todas as causas orgânicas de dispareunia.

## TRATAMENTO

A paciente realizou psicoterapia cognitiva focal em grupo, participando de 7 dos 8 encontros previstos. Após esse tratamento, apresentou pontuação de 94 no QSF, referindo ser capaz de manter relações sexuais com seu parceiro sem sentir dor.

No retorno, após 6 meses, a paciente referia dor ocasional, de pequena intensidade, que não chegava a comprometer a qualidade do relacionamento sexual. Referiu, ainda, maior aproximação do casal, com mais diálogo e confiança.

## COMENTÁRIOS

A etiologia dos distúrbios de dor ao coito é multifatorial, envolvendo tanto aspectos orgânicos como psicogênicos.

O diagnóstico de dispareunia, por vezes, sobrepõe-se ao diagnóstico de vaginismo, com predomínio dos fatores orgânicos no primeiro e dos psicosssexuais no segundo. Em ambos os casos, a dor referida pela paciente é real e sua queixa não deve ser menosprezada pelo médico.

Segundo dados encontrados na literatura, o conceito de vaginismo (DSM-IV-TR; distúrbios de dor sexual – dispareunia/vaginismo; critério diagnóstico para vaginismo) é espasmo muscular involuntário recorrente ou persistente do terço externo da vagina que interfere no intercursos sexual (primário ou adquirido, geral ou situacional, fatores psicológicos *versus* fatores combinados).

Pelo CID 10, o conceito é espasmo muscular perivaginal, suficiente para impedir ou dificultar a penetração peniana, incapacitando o exercício da sexualidade do indivíduo, presente nos últimos 6 meses, geral ou situacional.

Pode-se, ainda, designar como vaginismo a dificuldade persistente ou recorrente na permissão à introdução do pênis, dedo ou qualquer objeto na vagina.



- Não há dependência do desejo da mulher de que haja penetração.
- Há frequente associação a comportamentos (fóbicos) de evitação e antecipação da dor.
- A contração involuntária da musculatura pélvica e variável.
- Os aspectos orgânicos ou estruturais devem ser abordados e descartados.

### Prevalência

Entre 12 e 15% das mulheres sexualmente ativas e na pré-menopausa apresentam algum tipo de dispareunia. Após a menopausa, a prevalência de dispareunia em mulheres sem reposição hormonal varia de 26 a 37%. O vaginismo aflige 0,5 a 1% das mulheres em idade fértil.

### Diagnóstico

A história clínica e o exame físico são os principais elementos para o diagnóstico de um quadro de dispareunia (Tabela 2). A história deve conter, obrigatoriamente, os seguintes questionamentos:

- Início do quadro doloroso: Desde o início da vida sexual ou após um período sem dor?  
Se desde o início da vida sexual: Havia medo da dor antes da primeira relação?
- Se a dor foi adquirida, o que ocasionou ou em que situação ocorreu o primeiro quadro doloroso?
- Localização da dor: No introito, no meio ou no fundo da vagina?
- A dor é sentida antes, durante ou depois da relação?
- Há presença de sintomas associados, como secura vaginal, parestesias, disúria ou dor em outras regiões?
- Qual é a intensidade da dor?
- Há associação do quadro doloroso com algum evento significativo da vida, como abuso físico ou sexual, abandono, falta de educação sexual?
- Há presença de conflitos interpessoais?

O exame físico deve atentar para os seguintes fatores:

- Localização da dor.
- Trofismo do assoalho pélvico, tônus e força muscular, dor miogênica.
- Resultado insatisfatório de cirurgias pélvicas ou perineais.
- Sinais de dor urogenital ou retal.
- Presença de dor neuropática sem outros sinais aparentes.

Para os quadros de vaginismo, o diagnóstico deve, ainda, levar em conta:

- Intensidade da reação fóbica à penetração.
- Intensidade da hipertonia do assoalho pélvico.

Presença de questões psicosssexuais pessoais ou no relacionamento

Os exames laboratoriais podem incluir um perfil hormonal para afastar menopausa fisiológica ou precoce, ultrassonografia pélvica ou laparoscopia, quando houver suspeita de endometriose ou DIP, e exames contrastados, quando houver suspeita de malformação vaginal.

Tabela 2 Diagnóstico diferencial

Etiologia/fator de risco	Diagnóstico clínico
Dispareunia de penetração	
Inflamatória, com ou sem infecção	Vestibulite vulvar, vulvite, vaginite, cistite pós coito, cistite intersticial
Hormonal	Atrofia/distrofia vulvovaginal, secura vaginal
Muscular	Mialgia do assoalho pélvico com hiperestesia ou <i>trigger-points</i>
Iatrogênica	Efeito colateral de cirurgia pélvica ou radioterapia
Neurológica	Dor neuropática ou associada a uma patologia neurológica específica, como esclerose múltipla
Psiquiátrica	Ansiedade, depressão
Gastrointestinal	Colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável
Vascular	Secura vaginal
Imunológica	Líquen escleroso, síndrome de Sjögren
Anatômica	De acordo com o exame físico
Dispareunia de profundidade	
Endometriose	Endometriose, dismenorreia crônica incapacitante ou dispareunia de profundidade
Doença inflamatória pélvica	Doença sexualmente transmissível, anexite
Varicocele pélvica	Diagnóstico ecográfico de varicocele (em geral, à esquerda)
Neurológica	Dor aguda no local de uma incisão cirúrgica prévia (síndrome do aprisionamento de nervo abdominal cutâneo)
Dor abdominal referida	Fibromialgia, mialgia do assoalho pélvico
Dor pélvica crônica	Fibromialgia, mialgia do assoalho pélvico
Iatrogênica	Estreitamento ou encurtamento iatrogênico da vagina

TRATAMENTO

O tratamento de um quadro de dispareunia deve levar em consideração a fisiopatologia da dor e o fato de que um quadro doloroso, independente de sua causa, pode interferir nas demais fases da resposta sexual e produzir quadros de diminuição do desejo sexual, anorgasmia e evitação de situações de intimidade e contato sexual.



Não existe consenso sobre um protocolo único de tratamento para situações de dispareunia por causa da multiplicidade e da heterogeneidade de suas causas. Na literatura, foram sugeridos:

- Terapia sexual.
- Terapia cognitivo-comportamental (TCC).
- Exercícios pélvicos + dilatadores vaginais.
- *Biofeedback* por estimulação elétrica funcional + TCC.
- Toxina botulínica.
- Lidocaína tópica.

O tratamento de causas, como malformações, endometriose, vulvovaginite atrofica, cistite intersticial crônica, infecção urinária, infecções genitais ou adenomiose, é discutido com mais profundidade em outros capítulos deste livro.

## LEITURAS RECOMENDADAS

1. Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual – versão feminina: uma escala para avaliar a função sexual da mulher. *RBM Rev Bras Med* 2006; 63(9):477-82.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. ed. Texto revisado. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
3. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1(1):40-8.
4. Reissing ED, Binik YM, Khalifé S, Cohen D, Amsel R. Vaginal spasm, pain, and behavior: an empirical investigation of the diagnosis of vaginismus. *Arch Sex Behav* 2004; 33(1):5-17.
5. Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1):922-5.
6. Graziottin A. Dyspareunia and vaginismus: review of the literature and treatment. *Current Sexual Health Reports* 2008; 5(1):43-5.
7. Graziottin A, Rovei V. Sexual pain disorders. In: Owens AF, Tepper MS (eds.). *Sexual Health*. Westport: Praeger, 2007. p.287-313.
8. Graziottin A. Sexuality in postmenopause and senium. In: Lauritzen C, Studd J (eds.). *Current management of the menopause*. London: Martin Duniz, 2004. p.185-203.
9. Graziottin A. Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus. In: Porst H, Buvat J (eds.). *Standard practice in sexual medicine*. Oxford: Blackwell, 2006. p.342-50.
10. Jeng CJ, Wang LR, Chou CS, Shen J, Tzeng CR. Management and outcome of primary vaginismus. *Journal of Sex and Marital Therapy* 2006; 32(5):379-87.
11. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006; 332(7544):749-55.

12. Praharaj SK, Verma P, Arora M. Topical lignocaine for vaginismus: a case report. Int J Impot Res 2006; 18(6):568-9.
13. Seo TJ, Choe JH, Lee WS, Kim KH. Efficacy of functional electrical stimulation-biofeedback with sexualcognitive-behavioral therapy as treatment of vaginismus. J Urol 2005; 66(1):77-81.
14. van Lankveld JJ, ter Kuile MM, de Groot HE, Melles R, Nefs J, Zandbergen M. Cognitive-behavioral therapy for women with lifelong vaginismus: a randomized waiting-list controlled trial of efficacy. J Consult Clin Psychol 2006; 74(1):168-78.
15. World Health Organization. The ICD-10 – Classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO, 1993.
16. Zukerman Z, Roslik Y, Orvieto R. Treatment of vaginismus with the Paula Garburg sphincter muscle exercises. Harefuah 2005; 144(4):246-8, 303.

## Questões

**1. Quais causas orgânicas devem ser afastadas em um caso de dispareunia?**

- a. Atrofia vaginal.
- b. Processos inflamatórios e infecciosos.
- c. Má-formações.
- d. Síndrome do intestino irritável.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**2. Qual dos critérios abaixo não se encaixa no diagnóstico de vaginismo?**

- a. Aumento do tônus da musculatura pélvica.
- b. Dispareunia de profundidade.
- c. Comportamento fóbico de evitação da penetração.
- d. Desejo sexual preservado.
- e. Ausência de conflitos conjugais.

**3. O fatores relacionais abaixo podem influenciar no surgimento de um quadro de dispareunia, exceto:**

- a. Insatisfação conjugal.
- b. Preliminares inadequadas.
- c. Educação sexual insuficiente.
- d. Parceiro com ejaculação precoce.
- e. Falta de desejo sexual.



Mario Luiz da Silva Paranhos  
Enrico Ferreira Martins de Andrade

### IDENTIFICAÇÃO

L.S., sexo masculino, 55 anos de idade, natural de São Paulo, branco, casado, pai de três filhos, profissional liberal. É o quarto filho e tem três irmãs.

### ANAMNESE

**Queixa e duração** Diminuição significativa da libido, acompanhada de ereções parciais em termos de rigidez, que dificultam bastante o intercuro sexual. Tem, ainda, indisposição geral e ejaculação mais rápida. O quadro teve início há cerca de 2 anos, piorando nos últimos 6 meses.

**História pregressa da moléstia atual** Refere que teve iniciação sexual normal, com amigas do colégio, sendo que, desde as primeiras relações sexuais, tinha ejaculação mais rápida que o necessário para levar a parceira ao orgasmo. Nunca teve problemas de manter a ereção, mas, há cerca de 6 meses, começou a ter indisposição geral, irritabilidade e perdeu um pouco de sua força muscular.

**Interrogatório sobre os diversos aparelhos** Faz uso de vários medicamentos (diuréticos tiazídicos e inibidor da enzima de conversão da angiotensina) para hipertensão há aproximadamente 2 anos. Nega outras alterações de saúde e refere ter pouco tempo para atividades físicas e lazer em função de sua atividade profissional.

**Antecedentes familiares** História familiar de diabetes melito.

EXAME FÍSICO

Geral

- PA: 130 × 90 mmHg.
- Altura: 1,75 m.
- Peso: 90 kg.
- CA: 106 cm.
- CQ: 100 cm.
- Abdome: Sem alterações relevantes à inspeção, exceto pelo abdome globoso.
- Genitália sem particularidades.
- Exame digital da próstata normal.
- FC: 78 bpm.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laboratoriais

Os exames laboratoriais estão na Tabela 1.

Tabela 1 Exames laboratoriais realizados

Glicemia (mg/dL)	156
Hemoglobina glicosilada (%)	8
Testosterona total (ng/dL)	290
Prolactina (UI/L)	5,2
Hormônio luteinizante (UI/L)	3,5
Colesterol total (mg/dL)	260
HDL colesterol (mg/dL)	38
Triglicérides (mg/dL)	180
Hemoglobina (g/dL)	13,9
Hematócrito (%)	46
Antígeno prostático específico (ng/mL)	1,2

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- Disfunção erétil.
- Hipogonadismo (distúrbio androgênico do envelhecimento masculino – DAEM).
- Ejaculação precoce.

Diagnóstico sindrômico

- Disfunção erétil.
- Ejaculação precoce.
- DAEM.



**Diagnóstico etiológico**

- Síndrome metabólica.
- Disfunção psicogênica.
- Disfunção erétil.

**EVOLUÇÃO**

Como primeira etapa, o paciente foi orientado a respeito das possibilidades terapêuticas para correção das alterações hormonais.

Por sua história de controle de ejaculação rápida, tem um quadro de alteração de comportamento que pode ser acompanhado por profissional específico da área psiquiátrica e com medicamentos para melhora do tempo de ejaculação, como os medicamentos usados para depressão (inibidores seletivos da recaptação da serotonina). Por sua história de início de vida sexual em ambiente com três irmãs, demonstra que não teve as necessárias possibilidades de manipulação do tempo de ejaculação por razões próprias ao ambiente (masturbação, falta de orientação, etc.).

Iniciou-se reposição hormonal com testosterona intramuscular (cipionato de testosterona, 200 mg) a cada 3 semanas.

É de grande importância o controle do uso da medicação com acompanhamento de hematócrito por causa do aumento da viscosidade sanguínea e da policetemia, e sobre o estado evolutivo da próstata.

A resposta clínica foi avaliada após retorno em 3 meses, referindo melhora importante da libido e do estado geral, especialmente mais energia e disposição para as atividades rotineiras. Relata ter procurado cardiologista e endocrinologista, que orientaram para perda de peso, realização de dieta e prática de atividades físicas, além de controle da pressão arterial.

Apesar dessas melhoras, o paciente relata que o aumento de sua ereção não foi suficiente para uma atividade sexual satisfatória, acreditando que a rigidez peniana poderia ser maior. Assim, foi indicado um inibidor da PDE-5 (fosfodiesterase-5) antes das relações sexuais.

Após o início dessa medicação, combinada com a terapia de reposição hormonal, o paciente retornou com a informação de boa resposta ao tratamento. Por vezes, consegue intercursos sexuais satisfatórios, até sem a medicação oral. Teve melhora acentuada na intensidade do orgasmo após o início da reposição hormonal e aumento do tempo de ejaculação após a consulta anterior, com os esclarecimentos sobre a possibilidade de estar com problemas pessoais e levar sua vida profissional acima dos relacionamentos, além do seu modo de vida.

Em exames de controle após 3 meses do início do tratamento, demonstrava valores de testosterona de 650 ng/dL. O antígeno prostático específico não teve alteração em seus níveis e a hemoglobina e o hematócrito estavam normais.

## COMENTÁRIOS

Neste caso, trata-se de indivíduo em fase de extrema produtividade do ponto de vista profissional, mas que chama a atenção para a possibilidade dos fatores de risco para eventos cardiovasculares. Na realidade, pode ser caracterizado como portador de síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão ou uso de medicamentos para controle pressórico, alteração da glicemia e obesidade visceral). O hipogonadismo associado pode ser causa ou consequência da referida síndrome.

Esses aspectos traduzem-se por uma relevância ímpar, visto que a disfunção erétil pode, eventualmente, ser considerada um marcador para eventos cardiovasculares futuros e não um achado isolado.

A abordagem do paciente como um todo, não somente para tratar a disfunção sexual referida, razão principal que motivou o paciente a procurar ajuda, mas também para atuar sobre a obesidade, o sedentarismo e a dislipidemia, é fator de extrema importância, sendo que a mudança de hábitos de vida leva a grandes melhoras da atividade global do indivíduo e, por conseguinte, a de sua função sexual.

Antes do lançamento do primeiro inibidor de fosfodiesterase-5, em 1998, o paciente com disfunção erétil demorava para procurar o médico e, quando isso acontecia, procurava direto o urologista. Hoje, esse panorama vem mudando em virtude do *marketing* maciço, consequência do lançamento dos inibidores da fosfodiesterase, informando a população sobre sexualidade, disfunção erétil e seu tratamento.

Nos Estados Unidos, entre 800.000 e 1.000.000 de prescrições de sildenafil são escritas, sendo 61% por clínicos gerais, 17% por urologistas e 22% por outros médicos. A eficácia desses medicamentos está em torno de 70%, falhando em cerca de 30% dos pacientes, que devem procurar o urologista para um diagnóstico mais específico e um tratamento mais efetivo.

O profissional de saúde voltado para a área da disfunção sexual deve estar preparado para diagnosticar e tratar os pacientes advindos dos médicos que prescreveram esses medicamentos e não obtiveram êxito no tratamento ou mesmo quando o paciente necessita de um diagnóstico etiológico. A reposição hormonal tem uma pronta resposta sobre a libido e uma resposta não completa sobre a função erétil. Para melhor evolução desses quadros, associa-se o uso de inibidores das fosfodiesterase para restaurar a rigidez peniana adequada para o intercuro sexual. Nesse caso, a testosterona está envolvida na maior expressão da atividade do óxido nítrico necessário para o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, envolvido na ereção peniana. Por outro lado, o uso de inibidores de PDE-5 evitaria a degradação da GMPc formada, disponibilizando maiores quantidades para a cascata de eventos que levam à ereção peniana.

Foi demonstrado, em vários trabalhos científicos, que indivíduos hipogonádicos tratados com reposição hormonal apresentaram um aumento de 27% no fluxo arterial de suas artérias cavernosas, em relação a seus níveis antes da suplementação.



A disfunção erétil é caracterizada pela incapacidade persistente do homem em obter ou manter uma ereção suficiente para o intercursos sexual satisfatório. O impacto desse problema na vida do indivíduo é de significativa importância, afetando sua autoestima e sua qualidade de vida.

A etiologia da disfunção erétil é multifatorial, na qual fatores psicológicos e orgânicos atuam de forma combinada ou não em sua gênese, visto que a função erétil é um fenômeno hemodinâmico dependente de fatores hormonais, neuronais, teciduais e vasculares.

Praticamente todos os fatores de risco para doença cardíaca isquêmica são também fatores de risco para a disfunção erétil. No paciente sem sintomatologia cardiovascular, o aparecimento de disfunção erétil pode ser interpretado como um sinal precoce de doença cardíaca isquêmica, sendo necessário sempre investigar os seguintes fatores de risco para aterosclerose: hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias, sedentarismo, diabetes e resistência insulínica, obesidade, história familiar de doença cardiovascular precoce.

Algumas doenças cardiovasculares relacionadas à disfunção erétil são: infarto agudo do miocárdio, doença coronariana crônica, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência vascular periférica. Doenças metabólicas e endocrinológicas, como diabetes melito, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperprolactinemia e hipogonadismo nas suas várias formas, também podem estar relacionadas. Nesse contexto, o uso de substâncias inibidoras da fosfodiesterase e de testosterona apresenta grande importância nas funções sexuais, seja na ereção, no orgasmo, na ejaculação ou na libido.

O uso das substâncias inibidoras do PDE-5 tem contraindicação formal de uso em conjunto com nitratos. Os riscos da reposição hormonal com testosterona são relacionados ao câncer de próstata não diagnosticado, sendo importante o acompanhamento dos níveis de PSA, bem como o toque retal da próstata durante o seu uso.

A obesidade é uma epidemia que leva à síndrome metabólica ou a afecções semelhantes. Os profissionais dedicados à medicina sexual, mediante uma abordagem integral, podem avaliar o estado de saúde geral dos pacientes e encontrar doenças e/ou fatores de risco vinculados à disfunção erétil desconhecidos no momento da consulta. Os fatores de risco não são independentes entre si e os especialistas devem ter uma visão abrangente desses fatores. A história clínica deve ser completa e incluir peso, altura, circunferência de cintura e pressão arterial. A participação de equipes multidisciplinares permite a otimização do atendimento oferecido aos pacientes.

A atividade física e a qualidade da dieta são fundamentais para uma condição de vida saudável. As autoridades responsáveis pelo setor de saúde, as universidades e as sociedades médico-científicas devem promover e patrocinar a realização de estudos populacionais, a difusão dos conceitos de prevenção e a divulgação dos documentos dos consensos que vinculam fatores de risco e qualidade de vida.

**Tabela 2** Síndrome metabólica (3 ou mais características), de acordo com a International Diabetes Federation, 2005.

Triglicérides	> 150 mg/dL
Obesidade abdominal	Cintura > 94 cm
HDL	< 50 mg/dL
Pressão arterial	> 130 × 85 mmHg ou tratamento específico
Glicemia de jejum	> 110 mg/dL

Existe uma discussão atual sobre o hipogonadismo ser uma causa ou uma consequência da síndrome metabólica. Independentemente, deve-se ter atenção a essa condição em razão do potencial impacto que pode ter sobre o tratamento do paciente como um todo.

**Prognóstico**

O prognóstico é favorável, desde que haja mudança de hábitos e tratamento das comorbidades. O tratamento da diabete e o emagrecimento levam a uma melhoria acentuada da função erétil, que deve ter boa resposta ao tratamento com reposição hormonal com testosterona.

**LEITURAS RECOMENDADAS**

1. Grundy SM, Cleeman II, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome – AHA/NHLBI Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735-52.
2. Rivero MA, Ingino CA, Ridruejo MC, De Andrea CV. Erectile dysfunction, a sign of risk IJIR 2003; 15(Suppl.3):S10-33.
3. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. An international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectil dysfunction. Urology 1997; 49:822-30.



## Questões

**1. No presente caso, o diagnóstico de disfunção erétil é:**

- a. Somente clínico.
- b. Multifatorial.
- c. Sempre associado a problemas endócrinos.
- d. Não tem associação com outras patologias.
- e. Sempre causada por problemas de juventude.

**2. O melhor meio de diagnóstico das alterações sexuais considera:**

- a. Estado psicológico do paciente.
- b. Comorbidades.
- c. Exames laboratoriais.
- d. Exame clínico minucioso.
- e. Todas as alternativas anteriores estão corretas.

**3. Qual afirmação está errada sobre a síndrome metabólica?**

- a. Tem importância sobre a vida sexual.
- b. Leva a alterações da libido do indivíduo.
- c. Está associada ao hipogonadismo.
- d. Seu controle melhora a atividade sexual como um todo.
- e. A correção do hipogonadismo leva ao controle da mesma.





## Índice Remissivo

5-fluoracil 629, 673, 879, 1051

11-beta-hidroxilase 314

17-hidroxiprogesterona 304

### A

abdome agudo inflamatório 68

ablação

com *laser* 669

endometrial 336

abscesso(s)

periareolar 793

tubo-ovarianos 75, 88, 1083

abuso sexual 95, 1090

acetato de

ciproterona 381

medroxiprogesterona 437

aciclovir 162, 588

acidente vascular cerebral 494

ácido(s)

nicotínico 468

graxos saturados 467

tricloroacético 605, 669

acne 377

vulgar 377

ACTH 317

adapaleno 384

adenectomia 892

adenocarcinoma 528

de glândula de Skene 687

de outros tipos 688

do tipo mamário 687

adenoipófise 341

adenomiose 939

aderências pélvicas 928

aftas genitais 160

aftose bipolar 636

agentes betamiméticos 409

AHCO 1137

alfafetoproteína 772  
 ambiguidade genital 323  
 amenorreia 343  
     central 273  
     primária 266, 1026, 1028  
     secundária 274, 416  
 amitriptilina 577  
 análogo agonista 12  
 androstenediona 1057  
 anomalias müllerianas 1041  
 anorgasmia 1147  
 anovulação crônica 410  
 antagonistas do cálcio 409  
 antecedente de litíase 56  
 anticoagulante 468  
 anticoncepcional(is)  
     hormonais combinados 1099, 1137  
     hormonal oral 494, 541  
     oral 540  
 anticorpos antifosfolipídios 1132  
 antidepressivos 527, 1149  
 anti-inflamatórios 85  
 apendicite 68, 74  
     aguda 427  
 artrite reumatoide 531  
 atividade  
     estrogênica 502  
     física 180  
 atraso menstrual 23  
 atresia cervical 1034  
 atrofia endometrial 206, 722  
 avaliação funcional do assoalho pélvico 589

## **B**

*Bacteroides fragilis* 185  
 baixa estatura 284  
 beta-hCG 380, 772  
 bexiga hiperativa 211, 225  
 biópsia muscular 968

BI-RADS® 818  
 BK 227  
 braquiterapia 611  
 BRCAPRO 889  
 bromocriptina 347

## **C**

câncer  
     de bexiga 225  
     de cólon 528  
     de corpo uterino 722  
     de endométrio 717  
     de estômago 532  
     de mama 499, 786, 854  
     de ovário 773  
     de vulva 608, 700  
     endometrial 23  
     retal 529  
 cancerofobia 801  
 cancroide 608  
 cancro mole 160  
*Candida albicans* 136  
*Candida* sp 174  
 candidíase 123, 137  
     recorrente 156  
     vulvovaginal recorrente 142  
 carcinoma 786  
     anorretal 687  
     de anexos cutâneos 688  
     de células escamosas 742  
     de endométrio 489  
     de glândulas  
         anogenitais do tipo mamário 687  
         de Bartholin 688  
         vestibulares menores 687  
     ductal *in situ* 826, 850  
         de mama 816  
         invasivo 864  
     indiferenciado de vulva 681  
     inflamatório de mama 874



invasivo  
     de mama 744  
     de vulva 545  
 lobular 850  
     *in situ* 560  
     invasivo 561  
 papilífero 513  
 sebáceo 748  
 urotelial 702  
 verrucoso 448  
 carcinomatose peritoneal 687  
 cardiopatia  
     hipertensiva 323  
     mitral 1098  
 cariótipo 323  
 células de Leydig 322, 328  
 cervicite 74, 166  
     gonocócica 166  
     por clamídia 137  
 cetoconazol 149  
*Chlamydia trachomatis* 124, 336, 584  
 ciclofosfamida 879  
 ciclos  
     anovulatórios 733  
     hipermenorrágicos 468  
 cimetidina 645  
 cirurgia  
     de alta frequência 711  
     de Wertheim-Meigs 759  
 cistadenoma mucinoso 180  
 cistite  
     intersticial 243  
     persistente 225  
     recorrente 42  
 cisto  
     anexial 987  
     de inclusão epidérmica 42  
     do ducto de Gartner 228  
     ovariano hemorrágico 229  
 cistometria 56, 198

cistoscopia 584  
 citologia oncológica 336  
 clamídia 931  
 climatério 185, 428, 1118  
 colecistite 74, 526  
 colonoscopia 49  
 colporrafia posterior 584  
 colposcopia 700  
 condiloma  
     acuminado 570, 698  
     lata 700  
     plano 698  
 condilomatose vulvo-perineal 377  
 contracepção de emergência 1100  
     pílula do dia seguinte 1100  
 contraceptivo(s)  
     hormonal oral 322  
     hormonais combinados 1127  
 corpo *albicans* 62  
 corpo lúteo 123  
 corrimento genital 122, 308  
 corticosteroides 343  
 craniofaringioma 669  
 crioterapia 266  
 criptomenorreia 267  
 critério(s)  
     de Kurman e Norris 184  
     médicos de elegibilidade 1113

## D

darifenacina 478  
 deficiência  
     da 21-hidroxilase 307, 309, 314  
     de GH 420  
 densitometria óssea 459  
 depressão 497  
 dermatite generalizada 874  
 dermatoses 579  
 desfeminização 484  
 desmoide 1064

diabetes melito 497, 1105  
 diferenciação morfológica 295  
 di-hidrotestosterona 308, 1057  
 discrasias sanguíneas 11  
 disfunção  
     erétil 1167  
     sexual 1145, 1166  
     tireoidiana 420  
 dislipidemia 465  
     familiar 465  
 dismenorreia 9, 987  
     primária 406  
     secundária 408  
 dispareunia 575, 997  
 dispositivo intrauterino 73, 180, 674, 1108  
 disquezia 997  
 distrofia muscular de Becker 968  
 distrofina 967  
 distrofinopatias 966  
 disúria 180, 477  
 diverticulite 68, 185, 666  
 doença  
     cardíaca 497  
     cardiovascular 370, 449  
     da tireoide 378  
     de Behçet 638  
     de Bowen 671  
     de Crohn 638  
     de Cushing 343  
     de Fox-Fordyce 571  
     de Paget 596, 681, 803  
     diverticular 88  
     inflamatória pélvica 183  
         aguda 68  
     sexualmente transmissível 93, 631  
     tromboembólica venosa 499  
 donovanose 608, 700  
 dopamina 341  
 dor

abdominal 53  
     osteomuscular 800  
     pélvica 773, 997  
     periareolar 794  
 doxiciclina 584  
*drilling* ovariano 913  
 drospirenona 450  
 ductografia 787  
 ductos  
     de Müller 280  
     de Wolff 42

## E

e-caderina 545  
 ectasia ductal 786, 793, 794  
 ectocérvice 584  
 eczema 1059  
     vulvar 692  
 eflornitina 382  
 eixo hipotalâmico-hipofisário 342  
 eletroestimulação intravaginal 212  
 embriões 979  
 endométrio 491  
 endometrioma 771, 992  
     ovariano 991, 1008  
 endométrio proliferativo 717  
 endometriose 74, 185  
     de apêndice cecal 1003  
     de íleo 1003  
     de retossigmoide 1003  
     de serosa 1003  
     ovariana 999, 1003  
     peritoneal 1003  
     profunda 1008  
         retrocervical 998  
     retroperitoneal 1003  
 endometrite 168  
 epirrubicina 879  
 eritromicina 468  
 espironolactona 505



espironolactona 381  
 estadiamento do câncer de ovário 748  
 Estatuto da Criança e do Adolescente 95  
 esteroidogênese 342  
 estrogênio 360  
 Estudo  
   miccional 200  
   urodinâmico 35, 212  
   urofluxometria livre 198  
 etonogestrel 1108  
 EUD 200

**F**

fadiga 497  
 falência ovariana prematura 427  
 famciclovir 588  
 fáscia retovaginal 49  
 Fator  
   masculino 939  
   peritoneal 926, 930  
   tubário 926, 930  
   uterino 926  
 fertilização *in vitro* 360, 828, 977, 979  
 fibroadenoma 688  
 fibromialgia 800  
 finasterida 308, 381  
 fístula urogenital 250  
 fluxo papilar 785  
 folículos 322  
 função sexual 1151  
 fungos 172

**G**

galactorreia 343, 786  
*Gardnerella vaginalis* 150  
 gel lubrificante 577  
 gene *CYP21A2* 304  
 genitália ambígua 322  
 glândulas anogenitais 687  
 glicocorticoides 381

gordura abdominal 497  
 gosserrelina 185  
 granuloma eosinofílico 343  
 gravidez ectópica 74

**H**

HAC-NC 380  
*Haemophilus influenzae* 185  
 hematocolpo 267  
 hematoma de grande lábio 93  
 hematométrio 267  
 hematoperitônio 267  
 hematossalpinge 267  
 hematúria 477  
 hepatite B 979  
 hepatocarcinoma 531  
 HER-2 838  
 herpes  
   genital 149, 336, 587  
   simplex vírus 584  
 hidradenoma papilífero 688  
 hidrodistensão 229  
 hímen imperfurado 267  
 hiperandrogenismo 303, 342, 911  
   adrenal 285  
 hiperatividade do detrusor 212  
 hipermenorragia 4, 18  
 hipermobilidade do colo vesical 200  
 hiperplasia  
   ductal atípica 816  
   muscular lisa 34  
   suprarrenal congênita 305, 377  
 hiperprolactinemia 342, 377, 378, 1167  
   idiopática 342  
 hipertensão arterial 497  
   grave 493  
   arterial sistêmica 12  
 hipertireoidismo 343, 1167  
 hipoestrogenismo 58  
 hipogonadismo 1028, 1166, 1167

hipogonadismo hipergonadotrófico 287  
 hipospádia pseudovaginal perineoescro-  
 tal 328  
 hipotireoidismo 346, 1167  
 hipotireoidismo 416  
 hipovolemia 33  
 hirsutismo 306, 902  
   idiopático 307  
 histerectomia 23, 1034  
   total 774  
 histeroscopia 98, 1042  
   diagnóstica 717  
 histerossalpingografia 938  
 HIV 711  
   positivos 919  
 hormônio adrenocorticotrófico 313  
 hormonoterapia neoadjuvante 867  
 HPV 1051

## I

imagem ultrassonográfica 877  
 imiquimod 522, 629, 1052  
 implante subdérmico 1101  
 imunidade celular 579  
 imunodeprimido 650  
 imunomodulador 668  
 imunossupressores 468  
 incontinência urinária 218, 477  
 índice  
   Ferriman-Gallwey 305  
   FRAX 459  
 infantilismo sexual 280  
   e genital 284  
 infarto 1119  
   agudo do miocárdio 494  
 infecção  
   do trato urinário 68  
   urinária por *Chlamydia* 225  
 infertilidade 17, 992  
 inibidor

da protease 94  
 da transcriptase reversa 94  
 da aromatase 856  
 da fosfodiesterase-5 1151  
 das prostaglandinas 410  
 de aromatase 848  
 de fosfodiesterase-5 1166  
 inseminação intrauterina 979  
 Instituto Nacional do Câncer 540  
 insuficiência lútea 336  
 interferon 385  
 isotretinoína 617  
 isquemia mesentérica 88  
 ITU recorrente 243

## L

*Lactobacillus* 123, 157  
 lactotrófos 343  
 lamivudina 98  
 laparoscopia 61, 905, 932, 1042  
 laparotomia 1032  
 leiomiomas 6  
   uterino 5, 734  
 leiomiossarcoma 735  
 lesão(ões)  
   intraepitelial de baixo grau 621  
   oculta radioguiada 821  
   ulcerada na vulva 741  
   verrucoides 605  
 leuprorrelina 11, 762  
 levonorgestrel 1131, 1137  
 Li-Fraumeni 893  
 ligamento sacroespinal 36  
 linfadenectomia 489  
 linfadenectomia  
   inguinofemural 742  
   pélvica 774  
 linfocintilografia 726  
   mamária 552  
 linfogranuloma venéreo 638



linfoma  
 de Hodgkin 522  
 não Hodgkin 522  
 linfonodo intramamário 551  
 linfonodomegalia 741  
 linfonodos  
 axilares 494  
 da cadeia ilíaca externa 687  
 sentinela 549  
 líquen  
 esclero 598, 602  
 atrófico 700  
 vulvar 596  
 plano 596, 700  
 simples crônico 596, 700  
 litíase vesical 427  
 lubrificação 1151  
 lúpus eritematoso descompensado 428

## M

macroadenoma 346  
 macroprolactinemia 349  
 malformação dos ductos de Müller 266  
 mamografia 787  
 mamotomia 820  
 massa pélvica 800  
 mastalgia 828  
 mastectomia 840, 864  
 radical 549  
 total 548  
 mastite 795  
 lobular granulomatosa 796  
 periductal 795  
 periférica não puerperal 795  
 tuberculosa 212  
 masturbação 1165  
 medicamentos anticolinérgicos 438  
 menopausa  
 precoce 273  
 menstruação retrógrada 1007

metabolismo androgênico 1057  
 metástase ovariana de tumor extrageni-  
 tal 370  
 metformina 132  
 métodos  
 anticoncepcionais 1138  
 de barreira 1099  
 hormonais combinados 1119  
 metronidazol 437  
 microalbuminúria 568  
 micropapilomatose labial 570  
 microprolactinomas 343  
*minislings* 11  
 mioma 722  
 uterino 889  
 modelo  
 de Claus 889  
 de Gail 889  
 de Tyrer-Cuzick 854  
 moduladores seletivos do receptor estro-  
 gênico 651, 892  
 molusco contagioso 887  
 morte prematura 185  
 mutação de *BRCA* 584

## N

*Neisseria gonorrhoeae* 124, 184, 584  
 nelfinavir 98  
 neoplasia  
 intraepitelial  
 cervical 645, 670  
 vaginal 613  
 vulvar 596, 601, 662, 670, 700  
 diferenciada 700  
 usual 700  
 malignas 522  
 ovariana 88  
 neurite intercostal 802  
 nevos pigmentares 290

nevralgia 800  
 nível de evidência 109  
 noctúria 476  
 nodulectomia 828

## O

obesidade 368  
     abdominal 496, 498  
     androide 438  
     ginecoide 438  
     mórbida 493  
 obstrução  
     intestinal 88  
     vesical 211  
 omentectomia infracólica 774  
 oncogene 522  
     c-erb-2 531  
 Organização Mundial da Saúde 1126, 1137  
 orgasmo 1146, 1149  
 osteocondrite 802  
 osteopenia 459  
 osteoporose 459  
 óvulos 979  
 oxibutinina 478

## P

papilomavírus humano 586, 623, 665  
 papulose bowenoide 671  
*pelvic organ prolapse quantification* 30  
 pênfigo 636  
 penfigoide 636  
*Peptococcus* sp 185  
 perda urinária 476  
 perdedora de sal 315  
 peróxido de benzoíla 384  
 pessários intravaginais 36  
 PET/CT 686  
 pimecrolimo 1059  
 podofilina 629, 669, 1051

podofilotoxina 629  
 pólio 11  
     endometrial 23, 722  
 POP-Q 31, 439  
 pós-menopausa 48  
 progestagênio 737, 1100, 1132  
 progesterona 540  
 prolactina 341, 1149  
 prolactinomas 347  
 prolapso  
     da cúpula vaginal 36  
     de parede posterior 49  
     genital 48, 218  
     uterino 32  
 propionato de testosterona 601  
 propranolol 501  
 prostaciclina 408  
 prostaglandinas 408  
 proteína C reativa 184  
 protrombina 60  
 prurido 627  
     vulvar 697  
 pseudo-hermafroditismo 266  
     masculino 267  
 psicoterapia 1027  
     sexual 1150  
 pubarca 1014  
 puberdade  
     precoce  
         central 1016  
         periférica 1016  
     tardia 819

## Q

queda dos níveis estrogênicos 483  
 quimioterapia 880  
     neoadjuvante 866

## R

radiocoloide 554



- radioterapia 880
- raloxifeno 892
- receptores muscarínicos 212
- reprodução assistida 945, 956
- resistência
  - celular 656
  - insulínica 368
- resolução da noctúria 476
- ressecção do septo vaginal 1043
- ressonância magnética 184
- retenção urinária 1088
- retocele 47
- retoenterocele 47
- retroversoflexão 341
- ribavirina 978
- rinite 171
- risco cardiovascular 370
- rotura
  - de cisto
    - anexial 84
    - ovariano 74, 185
  - de vaso sanguíneo 56
  - perineal 47, 433
- S**
- sacrocolpofixação 36
- sacropexia infracoccígea 37
- sais de magnésio 409
- salpingite aguda 85
- salpingo-ooforectomia 774
- sangramento vaginal 611
- sarcoma 703
  - do estroma 774
    - endometrial 608, 734
    - uterino 735
- seio urogenital 328
- sela túrcica 346
- septo
  - uterino 1042
  - uterovaginal 1042
  - vaginal 1041, 1042
- sexualidade 1150
  - feminina 1147
- sibutramina 371
- sífilis 160, 700
- síndrome 243, 266, 267
  - antifosfolípide 1132
  - da bexiga
    - dolorosa 243
    - hiperativa 476
  - da pós-menopausa 367
  - da vulva dolorosa 576
  - de Asherman 274
  - de Behçet 639
  - de Cowden 893
  - de Fitz-Hugh-Curtis 928
  - de Gardner 1065
  - de Lubs 295
  - de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 1028
  - de Mondor 802
  - de peri-hepatite 1083
  - de Rokitansky-Küster-Hauser 266
  - de Savage 280
  - de Sheehan 416, 419
  - de Swyer 280
  - de Tietze 803
  - de Turner 285
  - do climatério 433
  - dos ovários policísticos 307
  - metabólica 367, 449
- sinéquia de lábios vulvares 1088
- sintomas vasomotores 459
- sinvastatina 469
- sistema
  - imunológico 522
  - intrauterino 1101
  - linfático 522
- sling* 185
- Streptococcus agalactiae* 124

**T**

tacrolimus 1059  
 tamoxifeno 856, 150  
 TARV 654  
 taxanos 879  
 técnica  
   de Halsted 854  
   de Madden 854  
   de Patey 854  
   incruenta de Frank 297  
*tension-free vaginal tape* 201  
   *obturator route* 201  
 terapêutica hormonal 1119  
 terapia  
   antirretroviral 652  
   estroprogestativa 439  
   fotodinâmica 609  
   hormonal 490  
 teste  
   de ACTH sintético 307  
   de Collins 700  
   de Schiller 644  
   de Whiff 142  
   do ACTH sintético 304  
   do azul de metileno 253  
   do iodo 644  
   do progestógeno 273  
 tibolona 12  
 tireoidectomia 515  
 tireoidite de Hashimoto 514  
 tolterodina 478  
 tomografia computadorizada 75, 186  
   por emissão de pósitrons 684  
 torção anexial 56, 86  
 toxina botulínica 212  
 transativação heteróloga 656  
 transbordamento 477  
 transição menopausal 1119  
 tratamento  
   antirretroviral 652

  hormonal 296  
 tretinoína 384  
*Trichomonas vaginalis* 129, 172  
 tricomoníase 123, 130  
   associada 628  
 triptorrelina 12  
 tromboelastograma 59  
 tromboflebite 802  
 TSH 380  
 tuberculose urinária 225  
 tumor(es)  
   anexiais 74, 185  
   de Buschke-Löweintein 1051  
   dermoide 87, 1064  
   gastrointestinal 759  
   mülleriano 735  
   produtores de androgênios 307  
   ovariano 759  
   peritoneal 759  
   uterino 759  
*T. vaginalis* 129

**U**

úlcera  
   de Behçet 636  
   vulvar 692  
 ultrassonografia 61, 68  
   das mamas 545  
   pélvica 84, 274  
   transvaginal 73, 964, 976, 1003  
*Ureaplasma urealiticum* 584  
 urgeincontinência 211  
 urgência miccional 217  
 urofluxometria 901  
 uso de testosterona 1058  
 útero arqueado 904

**V**

vaginismo 1158  
 vaginite



citolítica 156  
inflamatória 124  
    descamativa 123  
vaginose bacteriana 122, 149  
valaciclovir 588  
vaporização a laser de CO<sub>2</sub> 617  
varicocele 955  
vastatinas 468  
verrugas  
    genitais 627, 668  
    micropapilares 651  
vestibulite vulvar 1158  
virilização 484  
virilizante simples 60

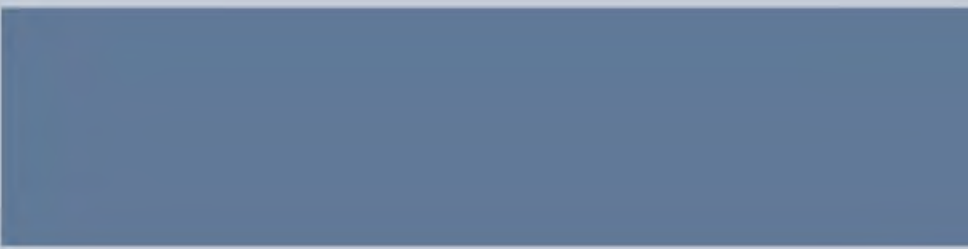
vírus do herpes simples 596  
vitamina K 742  
vitiligo 599  
vulvectomy 596  
vulvite  
    diabética 601  
    fúngica 175  
vulvodínia 128  
vulvovaginite 173, 599

## **Z**

zidovudina 98  
zona de transformação anormal 644







# Miniatlas Colorado





**Caso 5**



**Figura 3** Exame ginecológico. Prolapso uterino estágio IV.

**Caso 6**



**Figura 1** Prolapso de cúpula vaginal da paciente.

**Caso 8**



**Figura 2** Exame ginecológico: retoenterocele estágio II.

**Caso 14**

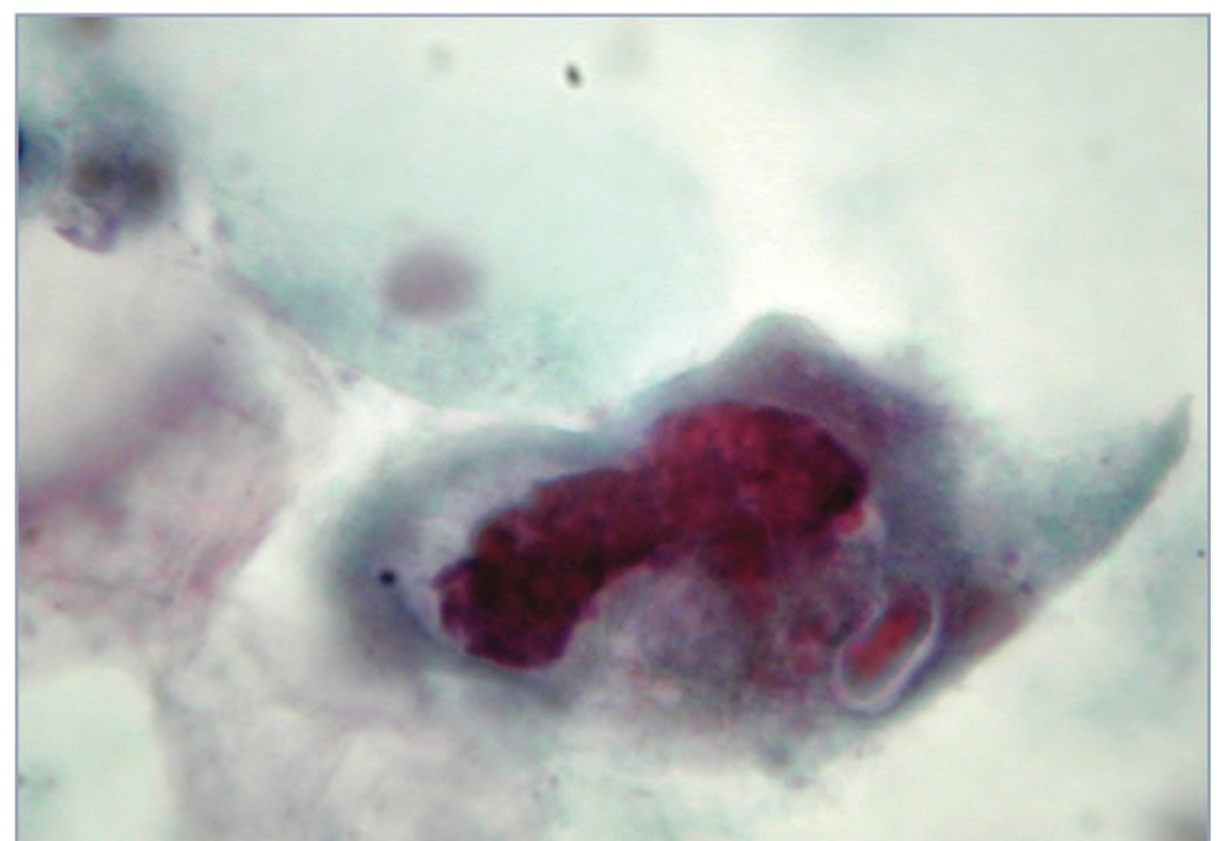


**Figura 1** Exame especular.

**Caso 20**



**Figura 1** Herpes genital.



**Figura 2** Citodiagnóstico de herpes genital.

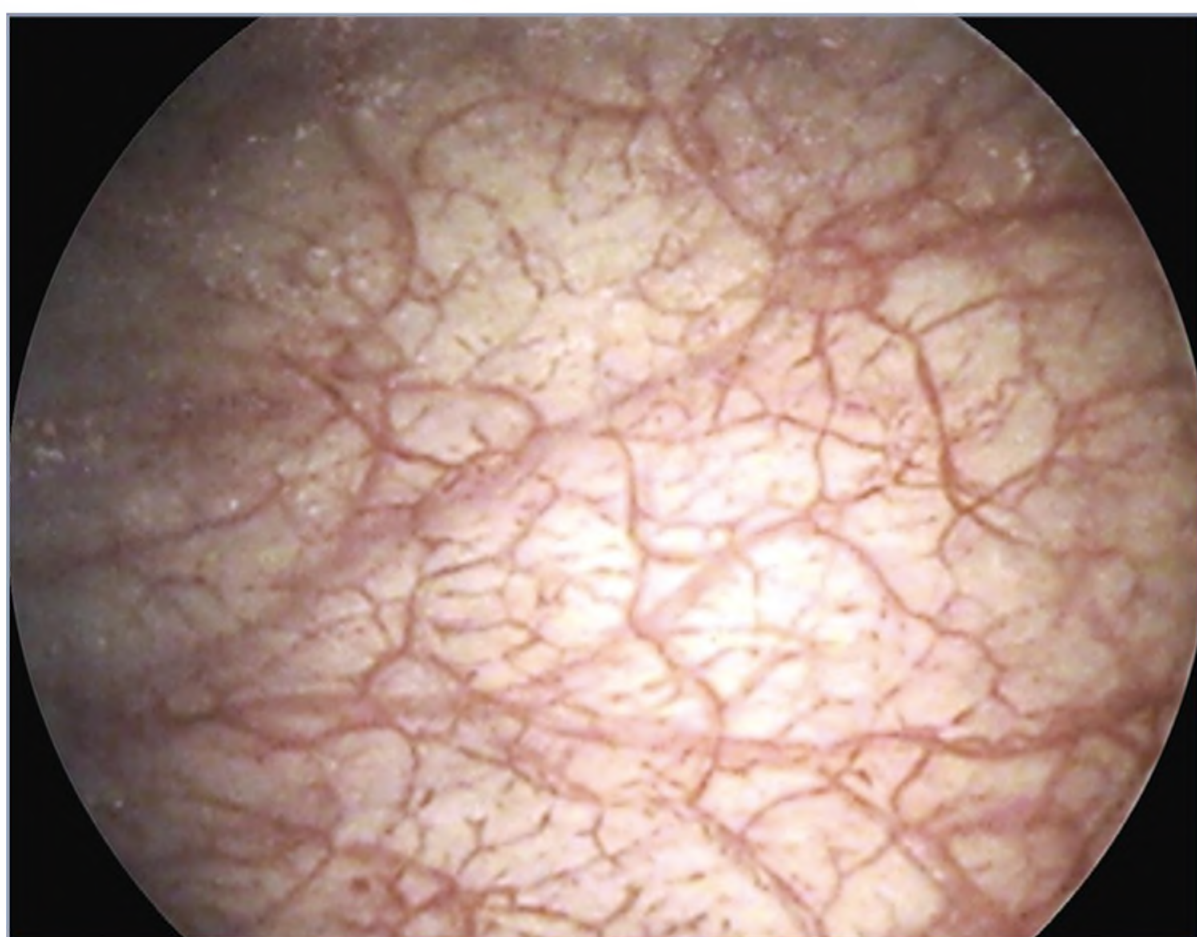


**Caso 21**

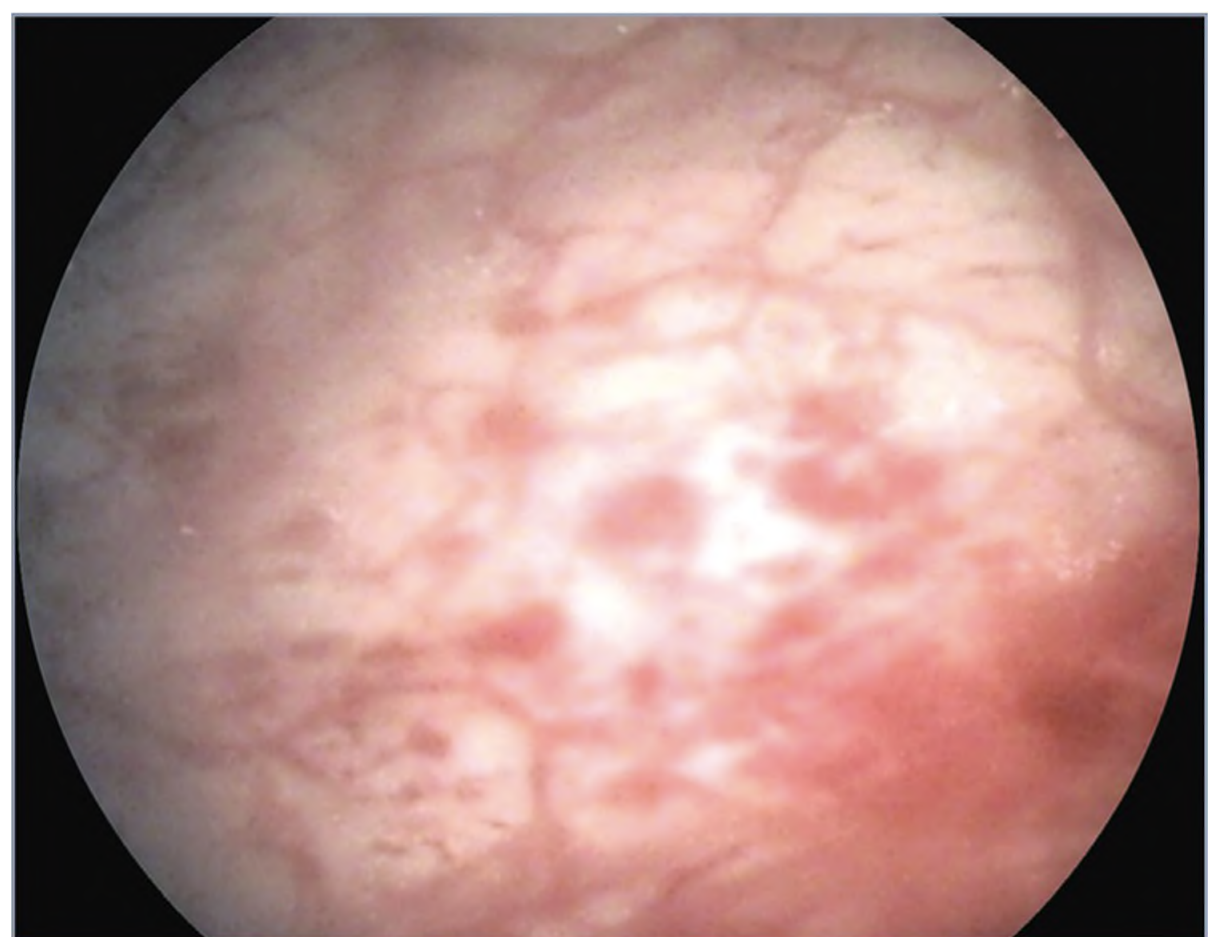


**Figura 2** Abscesso de glândula de Bartholin direita.

**Caso 27**

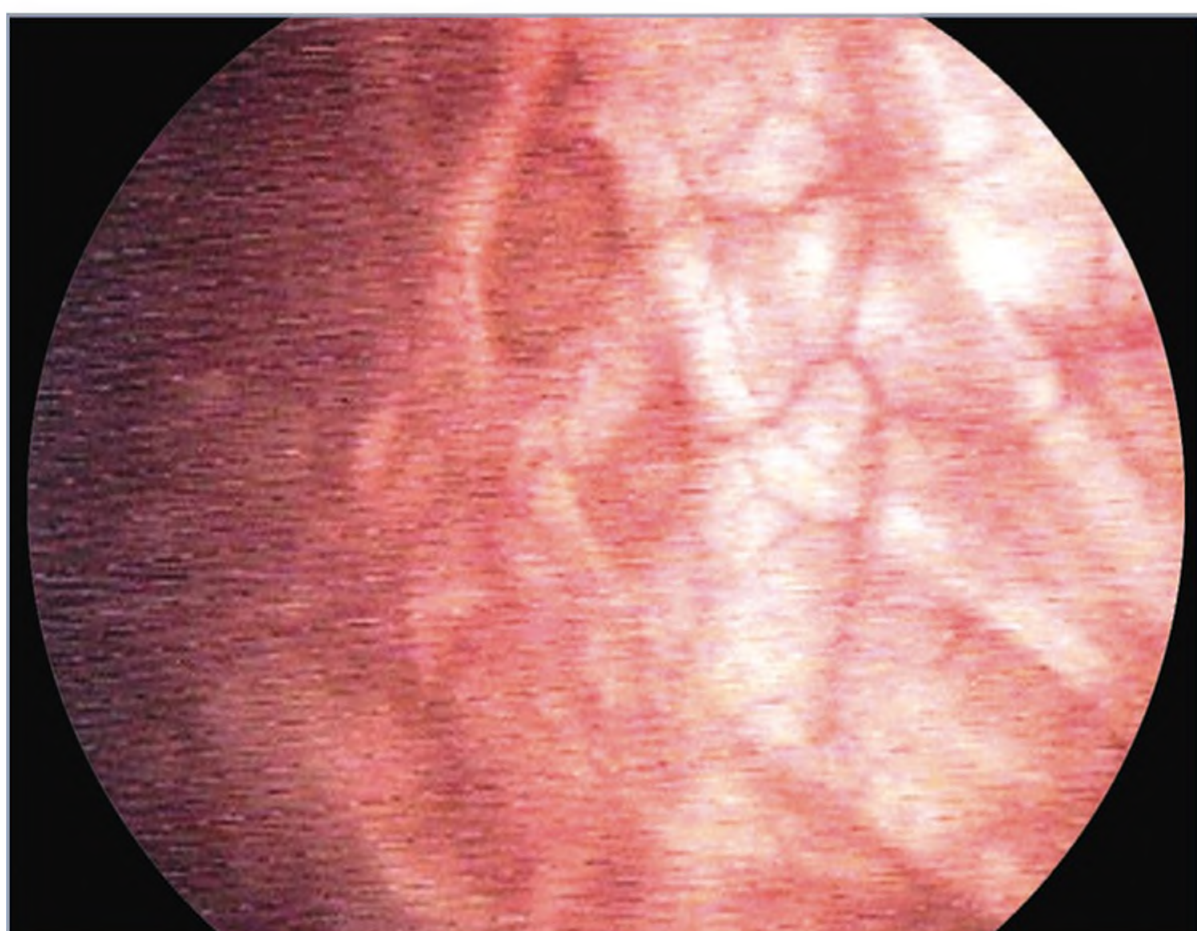


**Figura 1** Aumento da trama vascular.

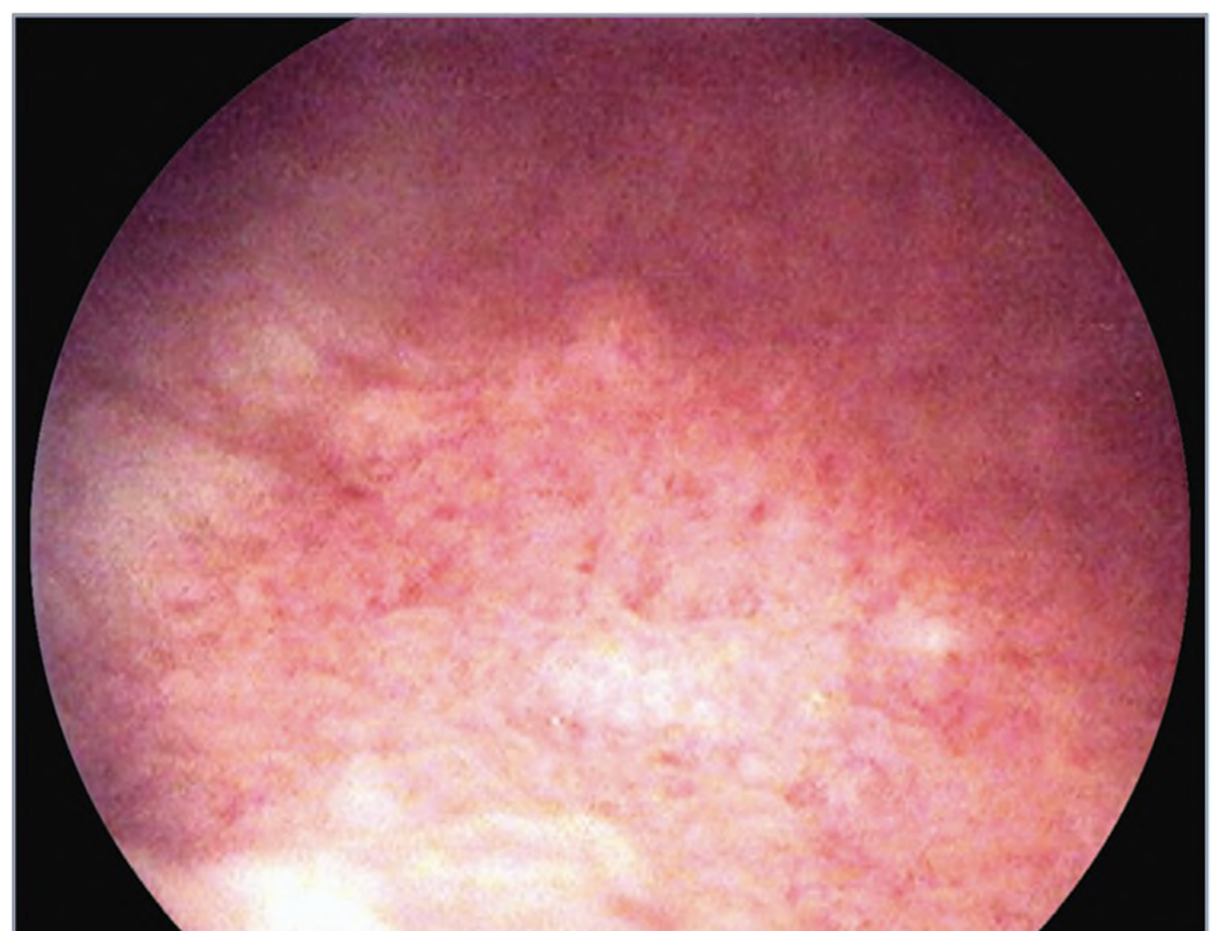


**Figura 2** Presença de petéquias e sufusões hemorrágicas.

**Caso 28**



**Figura 3** Trabeculação vesical importante.



**Figura 4** Trigonite.



**Caso 29**



**Figura 1** Exame ginecológico – dermatite amoniacal.



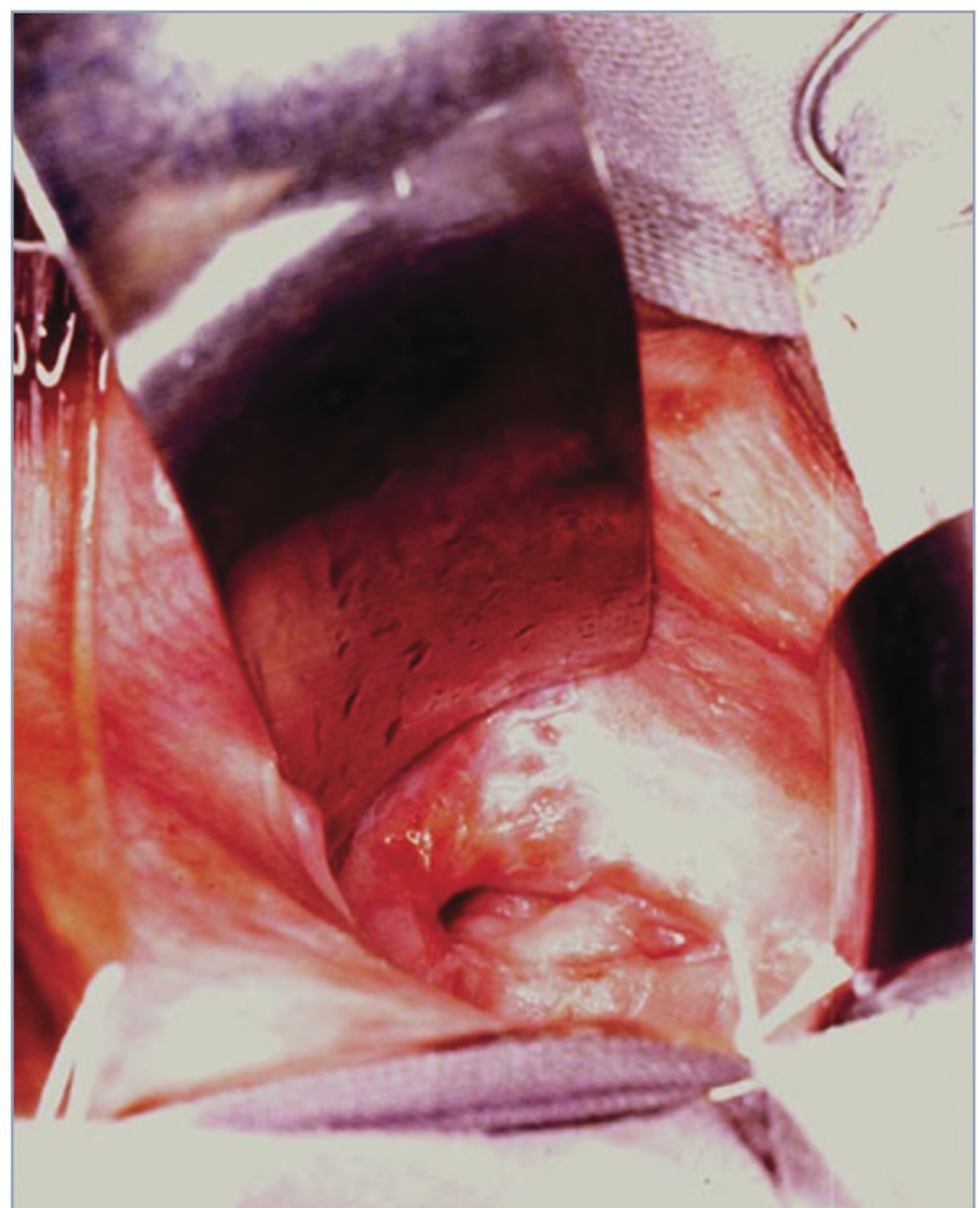
**Figura 3** Teste do azul de metileno positivo.



**Figura 4** Cistoscopia.



**Figura 2** Teste do azul de metileno.



**Figura 5** Cirurgia de correção da fístula por via vaginal.



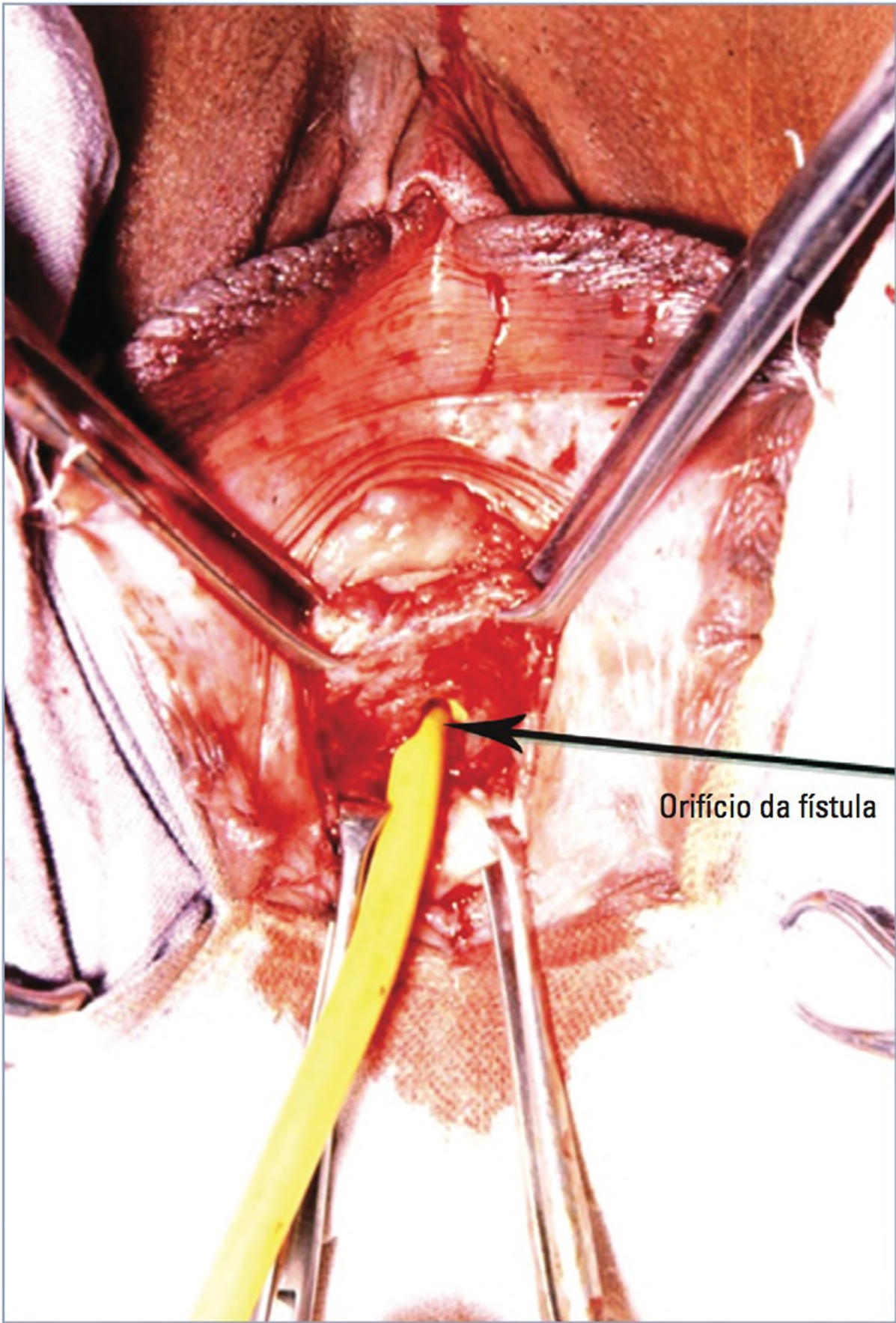


Figura 6 Cirurgia de correção da fístula por via vaginal.

Caso 54

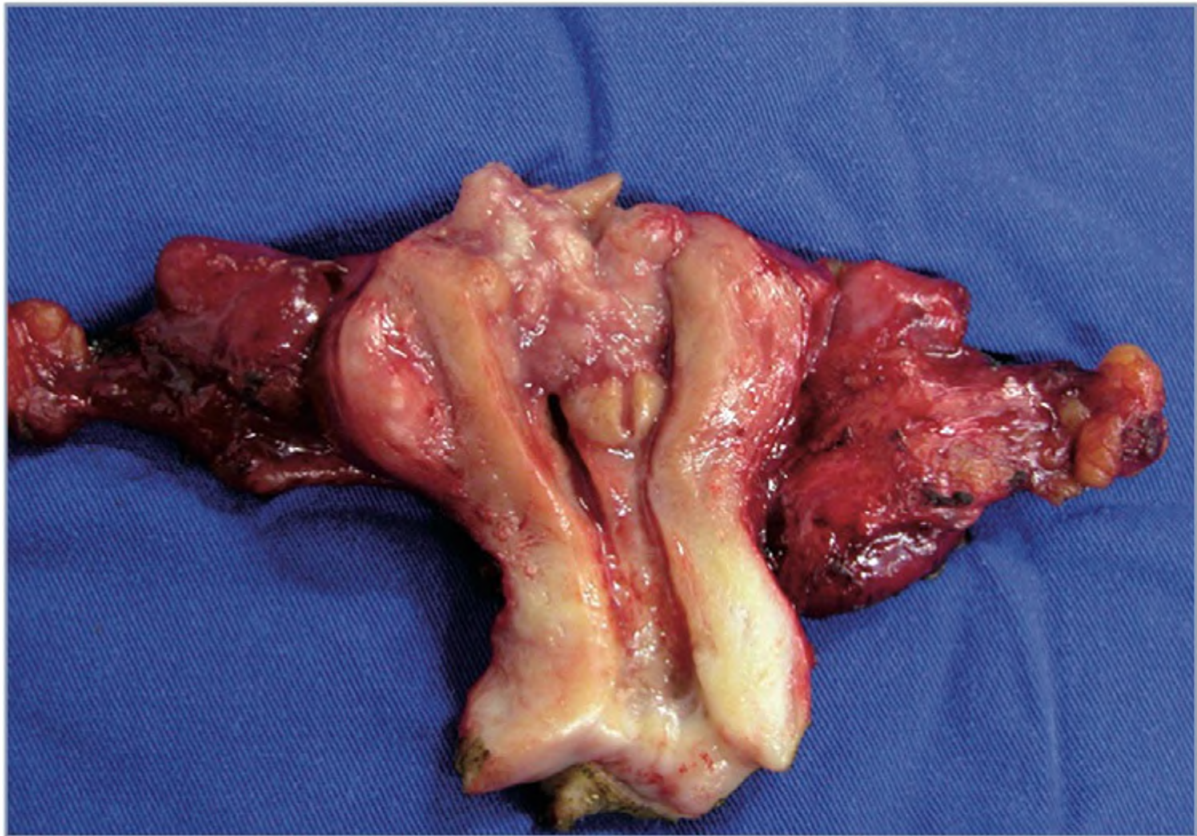


Figura 1 Produto de histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral por adenocarcinoma endometriode grau 1 de endométrio.



Figura 7 Posição genupeitoral.

Caso 56

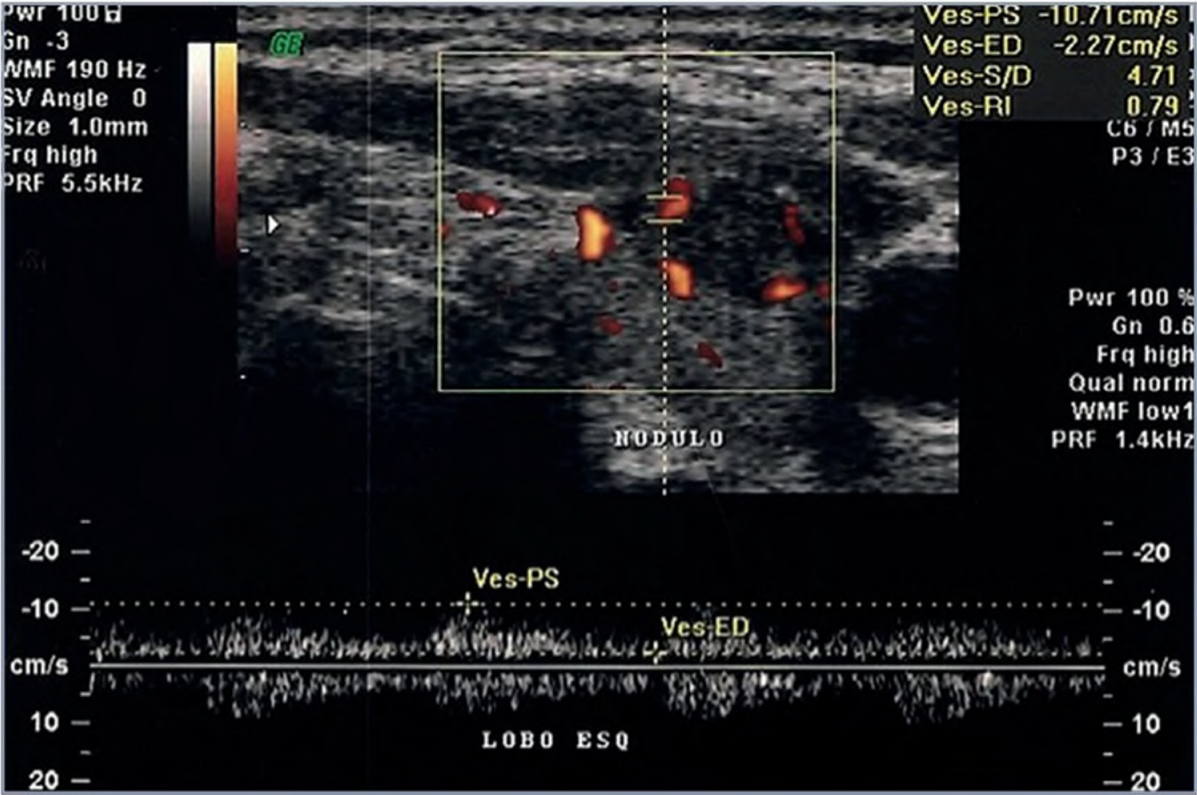
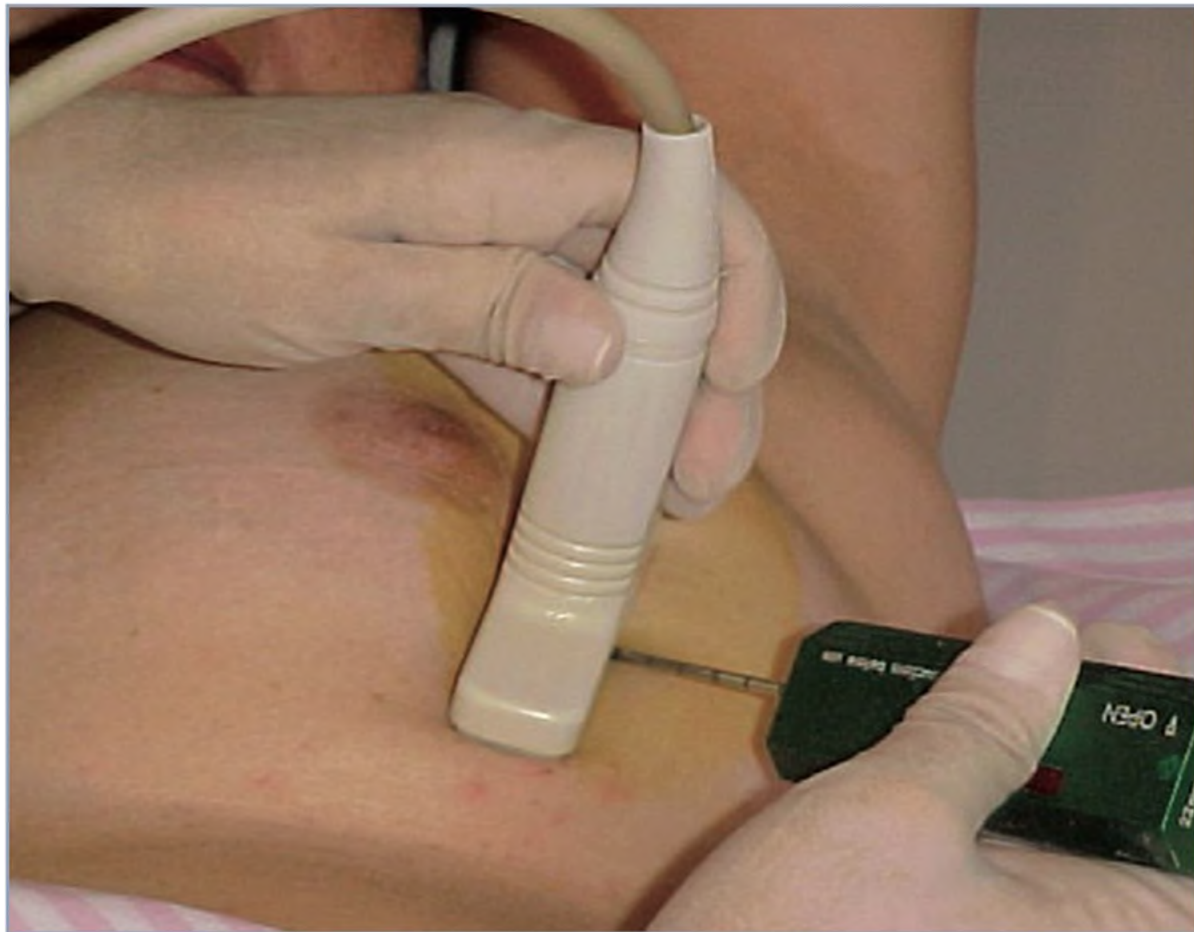


Figura 2 USG da tireoide no lobo esquerdo com Dopplerfluxometria: aumento do fluxo sanguíneo intranodular.



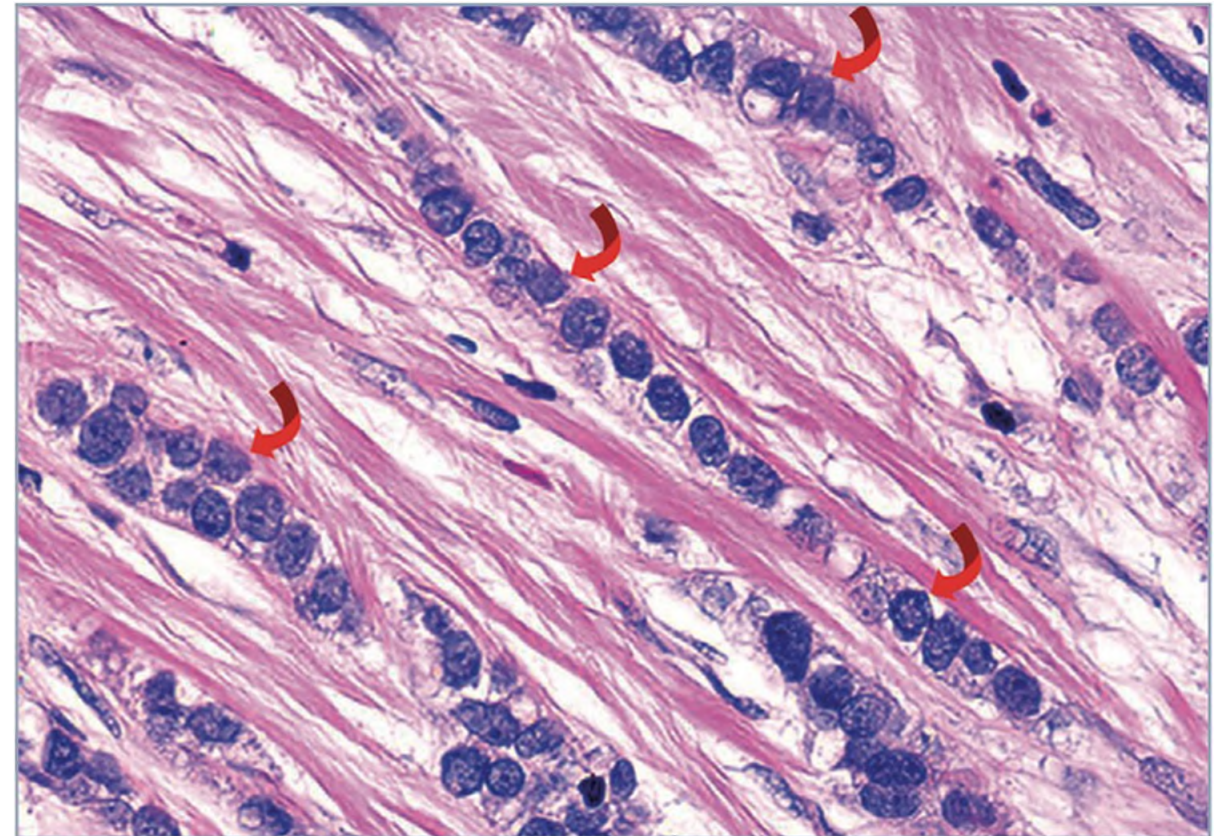
## Caso 59



**Figura 3** Procedimento de biópsia por trocarter orientado pela ultrassonografia.



**Figura 6** Aparelho de gama-câmara convencional mostra a leitura da linfocintilografia no monitor.



**Figura 5** Microscopia do carcinoma lobular clássico com as células em fila indiana (setas) dispersas no tecido conectivo fibroso.



**Figura 8** Lesões emissoras de raios gama marcadas na pele: peritumoral (verde) e linfonodo no quadrante superomedial (X).



**Figura 9** Verificação com a *probe* (seta) da emissão de raios gama pelo linfonodo intramamário.





**Figura 10** Verificação com a *probe* da emissão de raios gama pelo linfonodo axilar. Marcação na projeção anterior (seta) e lateral pela ponta da *probe*.



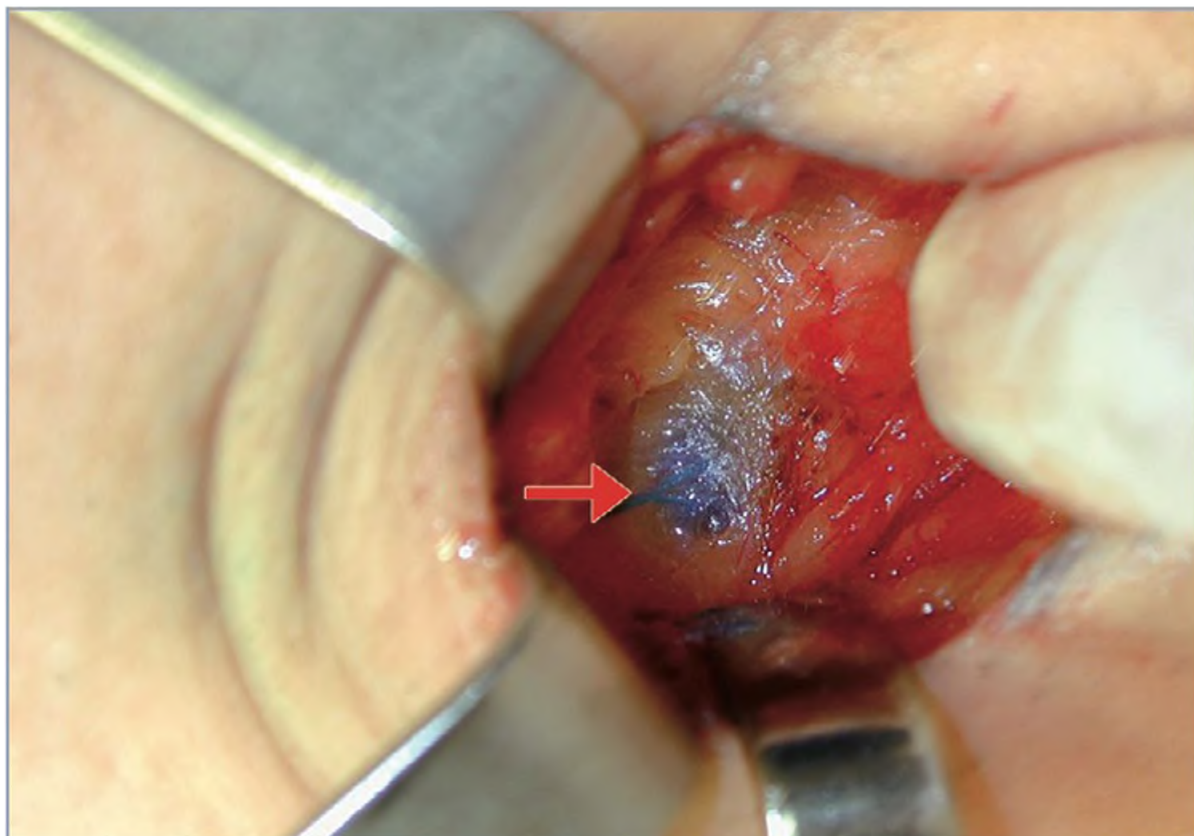
**Figura 11** Marcação final da linfocintilografia intraoperatória com a *probe*. Sítio de injeção peritumoral (esfera verde) e linfonodo sentinela axilar (seta).



**Figura 12** Injeção peritumoral do corante azul patente.



**Figura 13** Massagem com bolsa de soro sobre o sítio de injeção peritumoral.



**Figura 14** Visualização em azul do canal deferente (seta) e do LS.

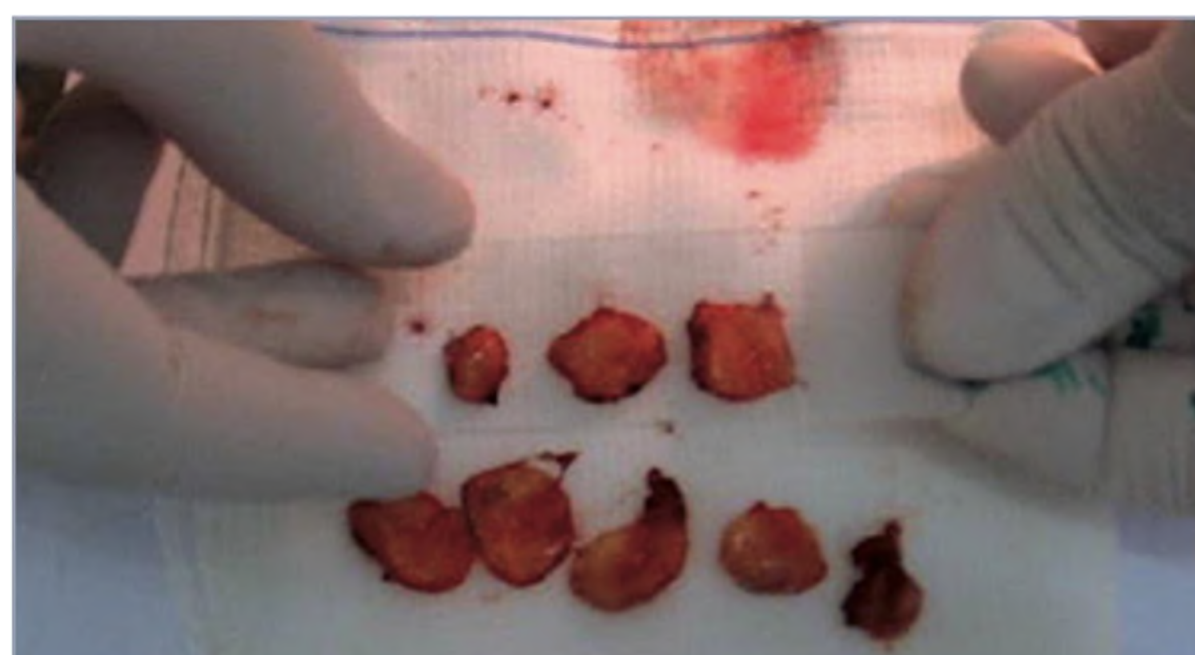


**Figura 15** Verificação do LS (seta) pela *probe* enluvada.





**Figura 16** Confirmação do LS pela *probe* após retirada cirúrgica.



**Figura 17** LS seccionado e *imprint* das faces.



**Figura 18** Incisão circular na pele que recobre o tumor (seta) e incisão axilar coberta com gaze.



**Figura 19** Verificação com a *probe* enluvada da retirada do sítio da injeção juntamente com o tumor.



**Figura 20** *Probe* introduzida pela incisão do tumor para verificar emissão de raios gama pelo linfonodo intramamário (seta).



**Figura 21** Resultado final das incisões.



## Caso 60



**Figura 1** Exame ginecológico. Foto mostra micropapilomatose em introito vaginal (setas).

## Caso 62



**Figura 1** Cérvice uterina após aplicação de ácido acético a 5%.



**Figura 2** Presença de condiloma acuminado ocupando 2/3 do lábio anterior, visto colposcopicamente, com maior aumento de 16 vezes.



**Figura 3** Resultado final após a diatermocoagulação do colo uterino. Zona de transformação normal com ovos e cisto de Naboth; junção escamocolunar coincide com orifício externo. DIU *in loco*.



**Caso 63**


**Figura 1** Hipotrofia e lesão hipocrômica da vulva com espessamento da pele (HD: líquen escleroso da vulva).



**Figura 3** Líquen escleroso e atrófico (desaparecimento dos pequenos lábios e fusão do capuz do clitóris com mudança total da arquitetura vulvar), mostrando o introito vaginal (seta).



**Figura 2** Líquen escleroso e atrófico (desaparecimento dos pequenos lábios e fusão do capuz do clitóris com mudança total da arquitetura vulvar).



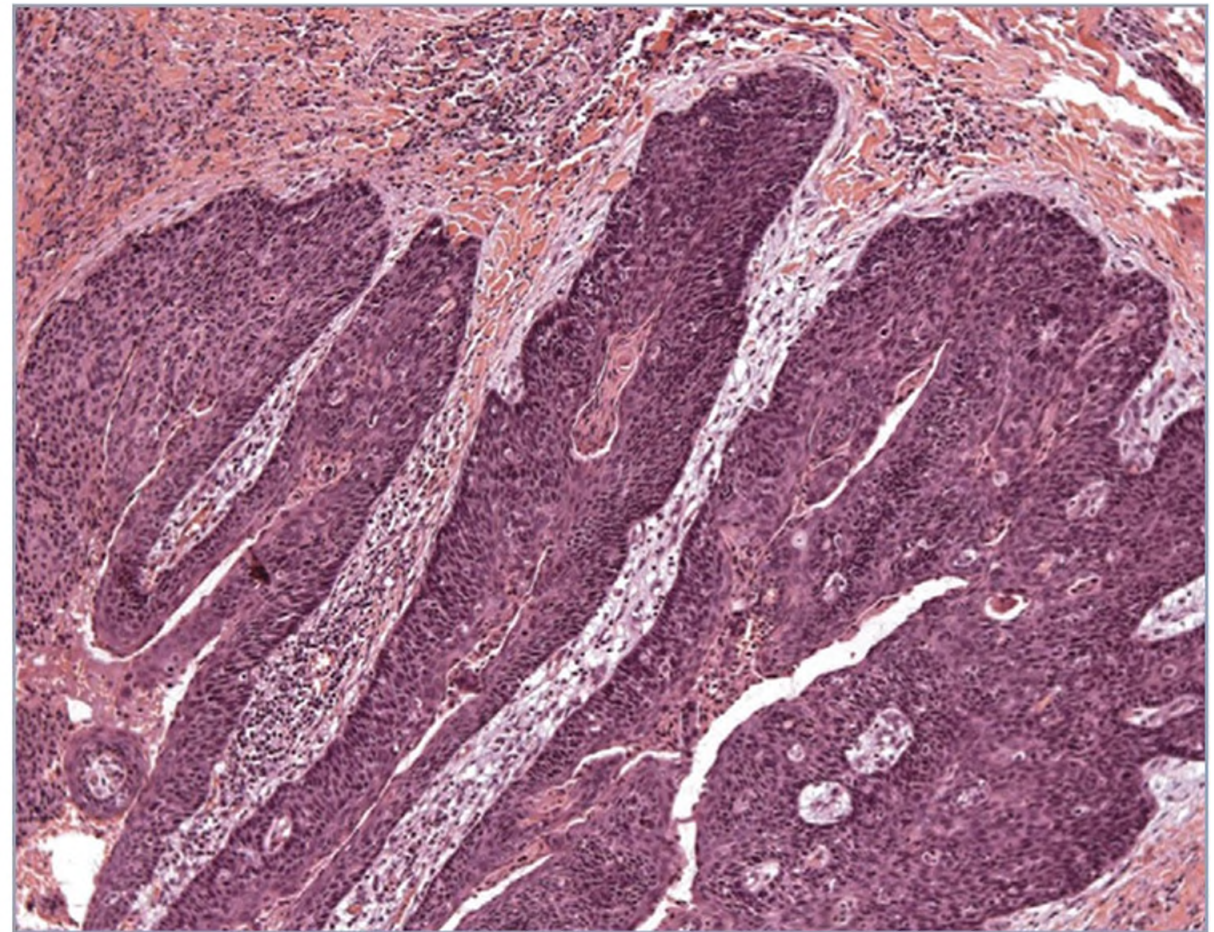
**Figura 4** Líquen escleroso e atrófico da vulva.



## Caso 64



**Figura 1** Úlcera vulvar.

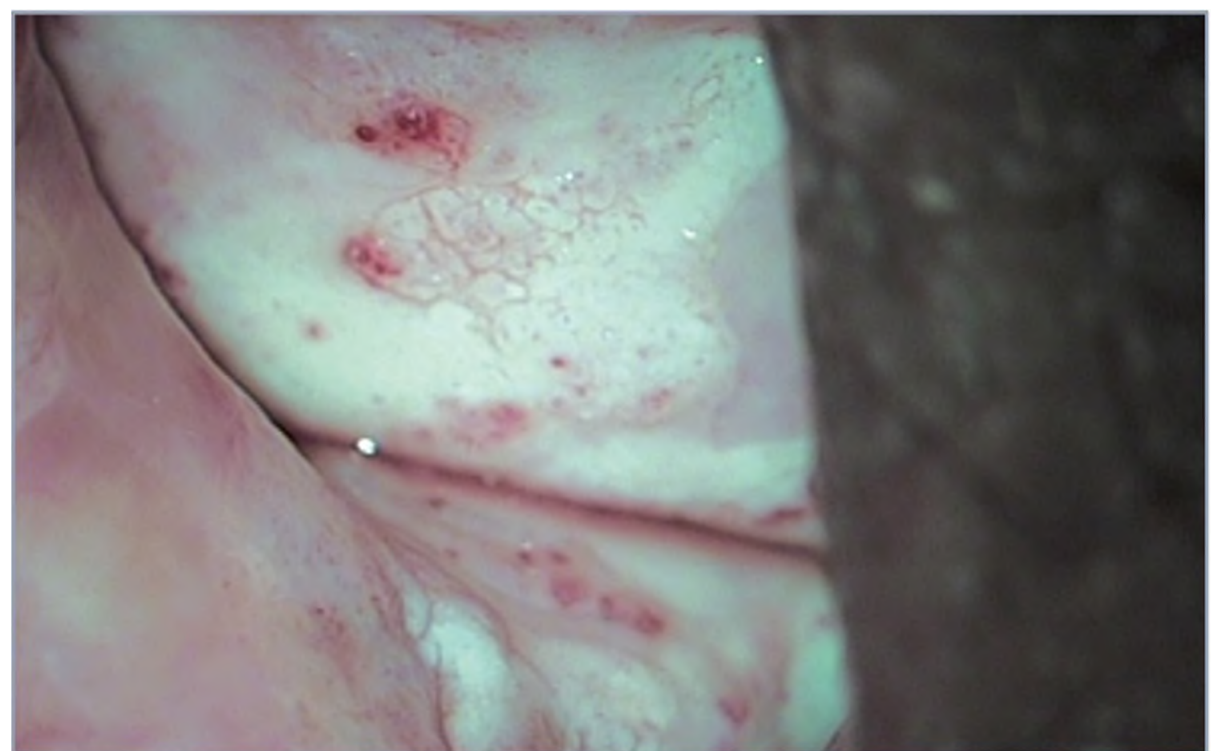


**Figura 2** Exame anatomopatológico.

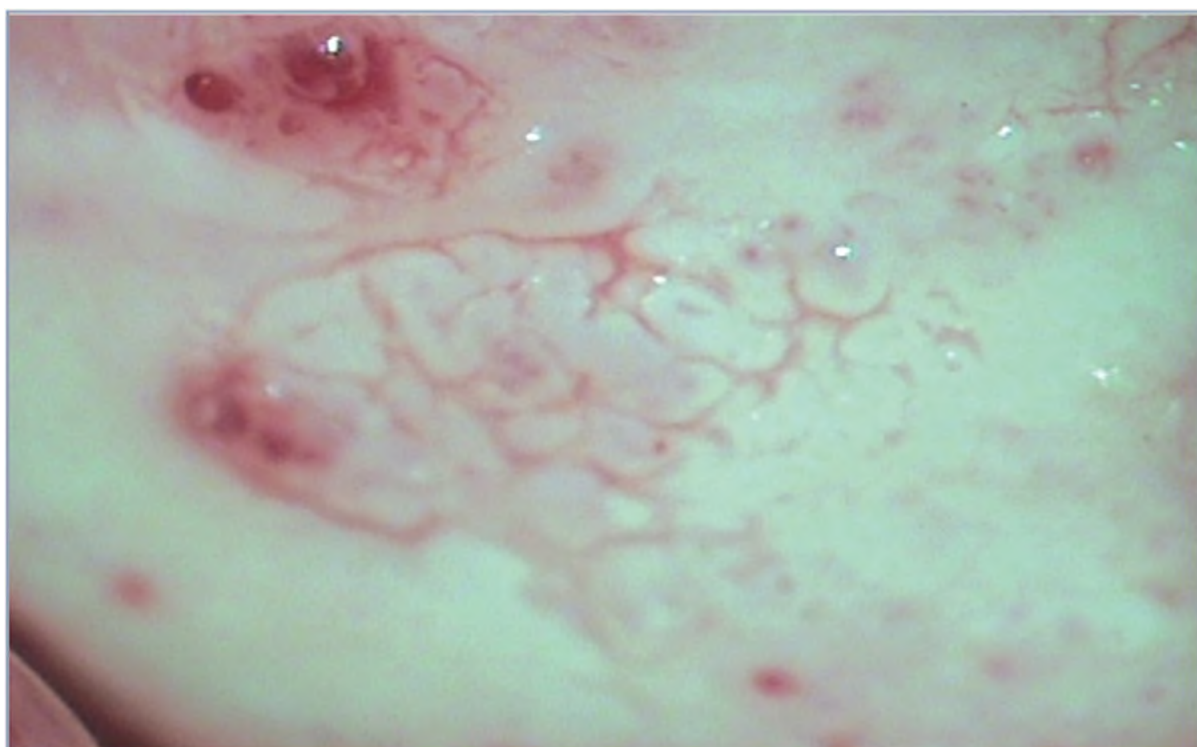
## Caso 65



**Figura 1** Aumentada 10 vezes.



**Figura 2** Aumentada 10 vezes.



**Figura 3** Aumentada 6 vezes.



**Caso 67**



**Figura 1** Verrugas genitais.



**Figura 2** Tratamento cirúrgico das verrugas genitais.



**Figura 3** Tratamento cirúrgico das verrugas genitais.



**Figura 4** Pós-tratamento cirúrgico imediato das verrugas genitais.



**Figura 5** Avaliação clínica após 30 dias da cirurgia.



### Caso 68



**Figura 1** Presença de lesões aftosas em mucosa bucal (seta).

### Caso 69



**Figura 1** Epitélio acetobranco denso ao redor do orifício externo adentrando o canal cervical.

### Caso 71



**Figura 1** Vulvosopia.



**Figura 2** Lesão ulcerada em região de fúrcula vaginal (seta).



**Figura 2** Vulvosopia.





**Figura 3** Pós-operatório imediato.



**Figura 4** Pós-operatório imediato.



**Figura 5** Pós-operatório imediato.



**Figura 6** Controle após 2 semanas.



**Figura 7** Controle após 2 semanas.



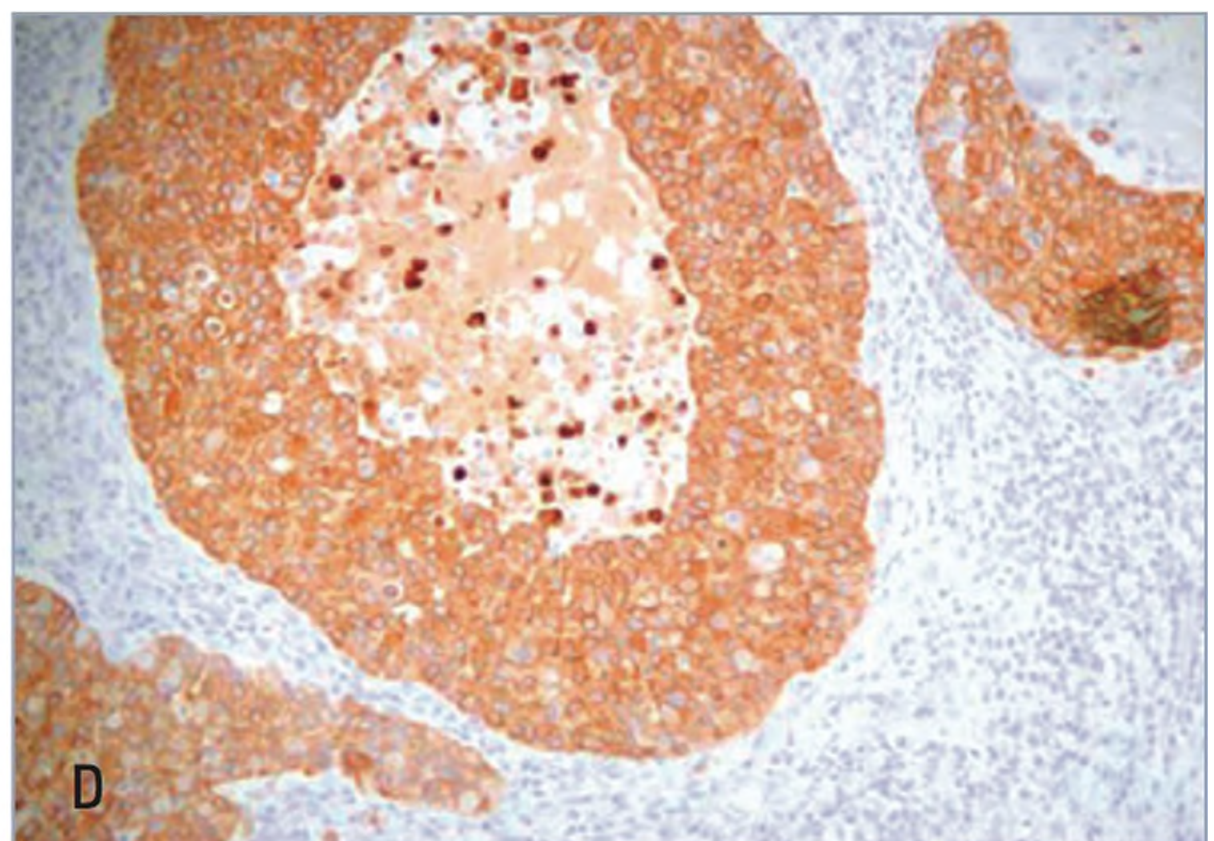
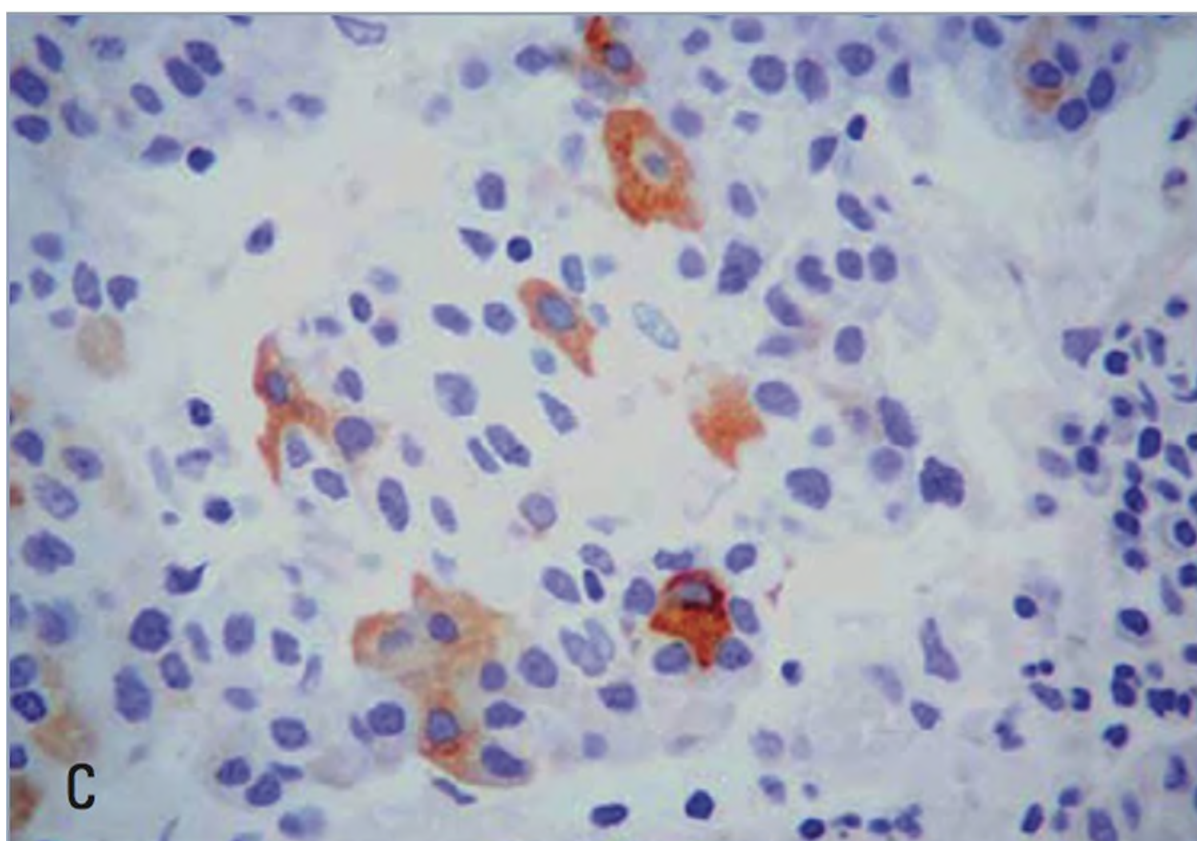
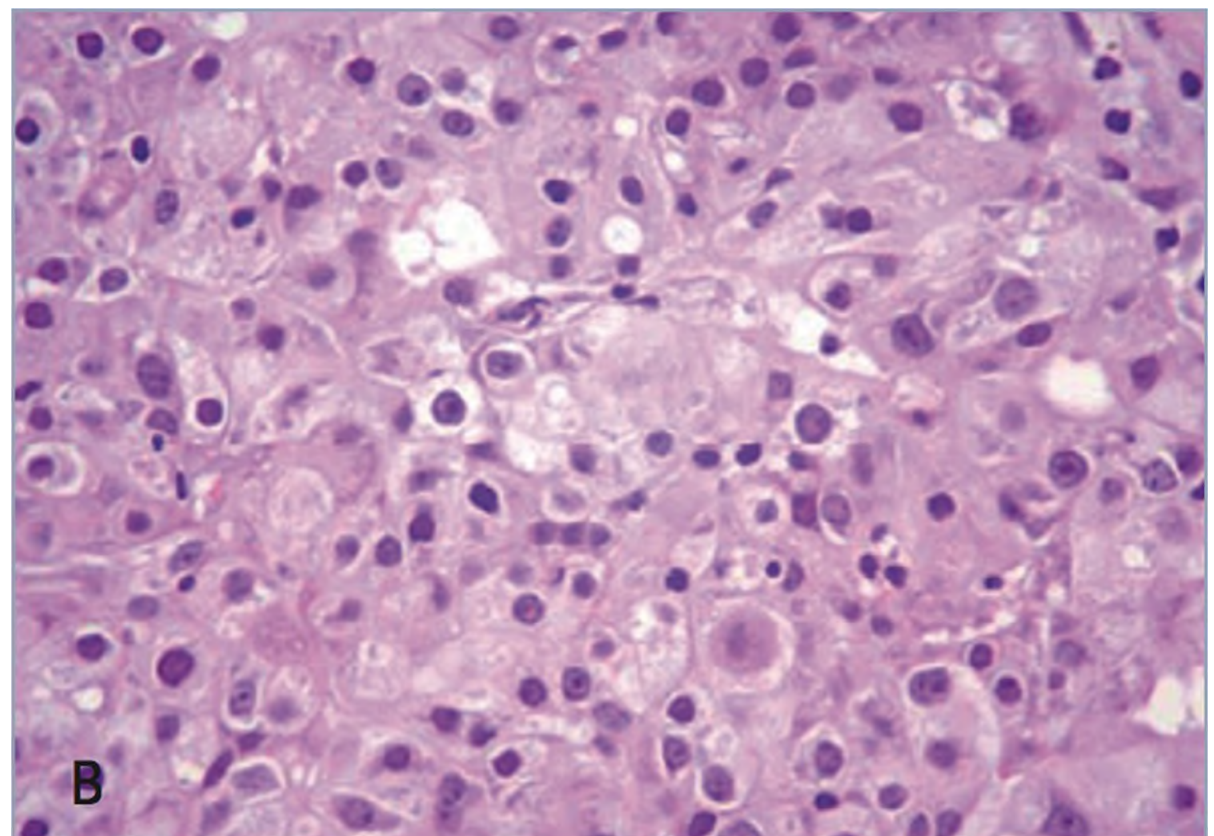
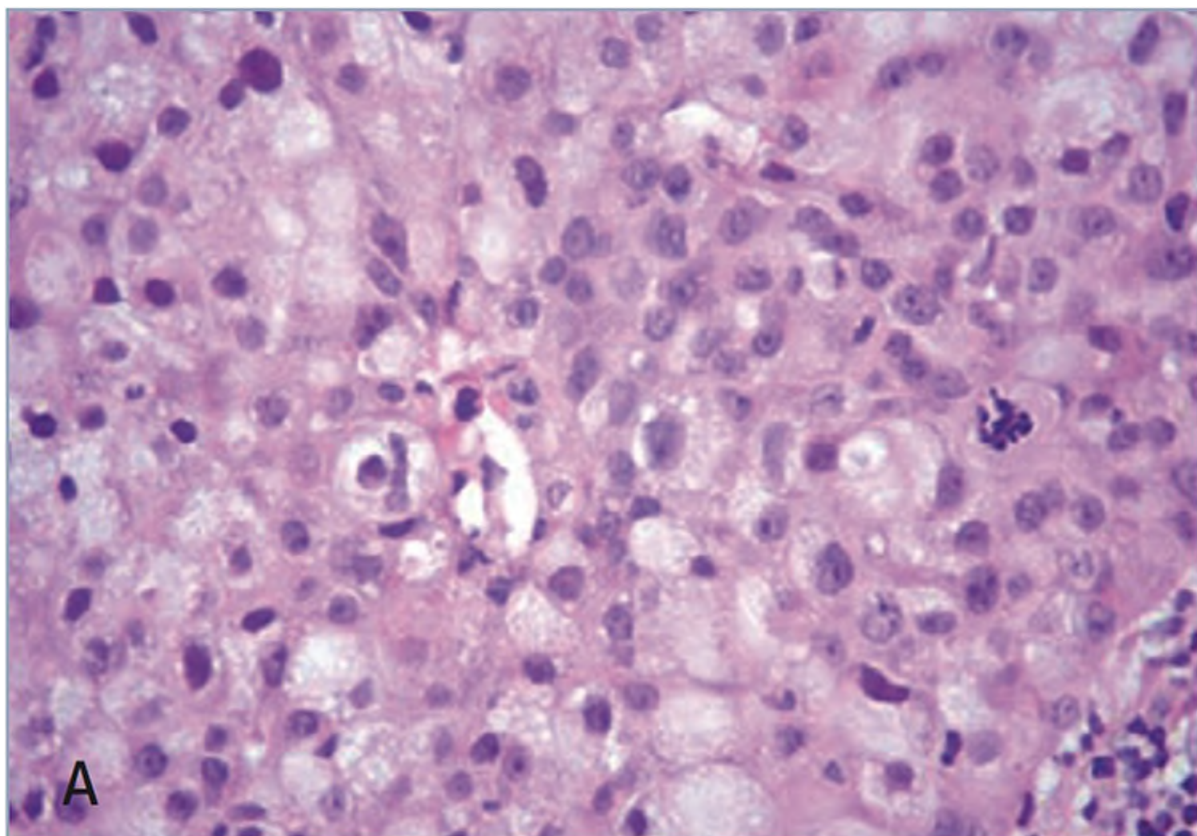
**Caso 72**



**Figura 1** Lesão vegetante periclitoridiana.

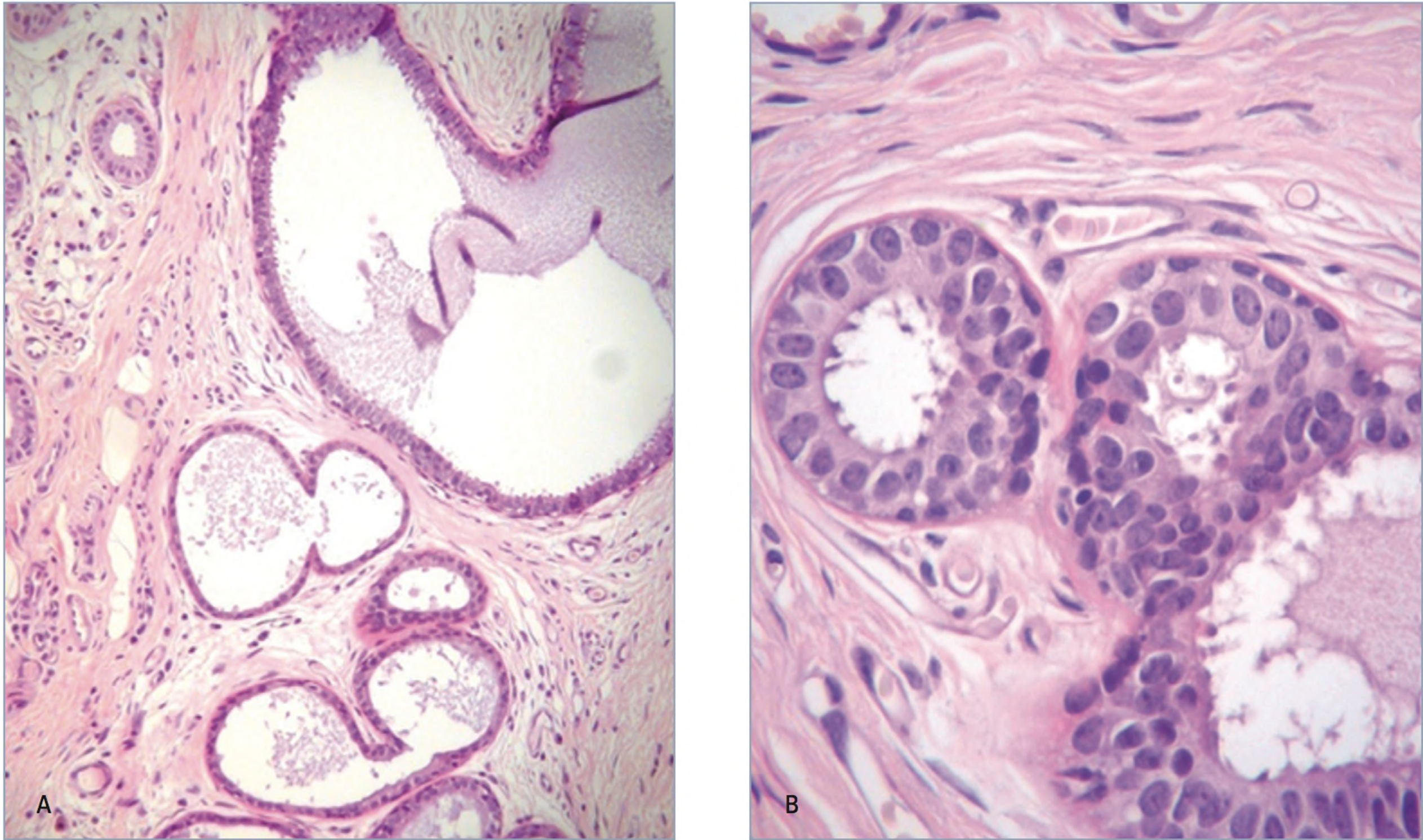


**Figura 2** Ressecção localmente radical da lesão vulvar e linfadenectomia inguinofemoral bilateral.

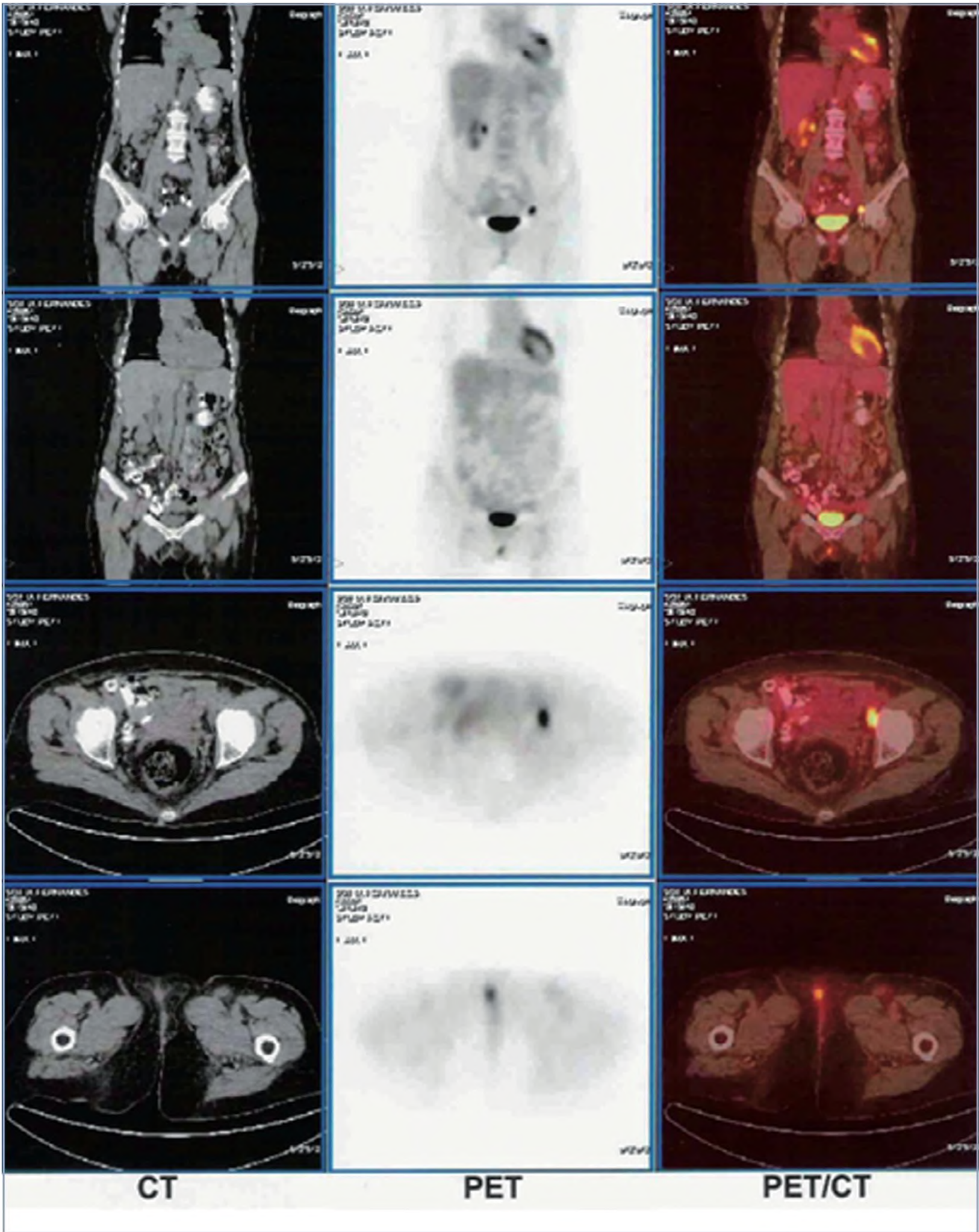


**Figura 3** A: Área mucinosa da neoplasia. B: Área apócrina. C: Área GCDFP-15 focalmente positiva. D: Citoqueratina 7 em área tipo comedo.



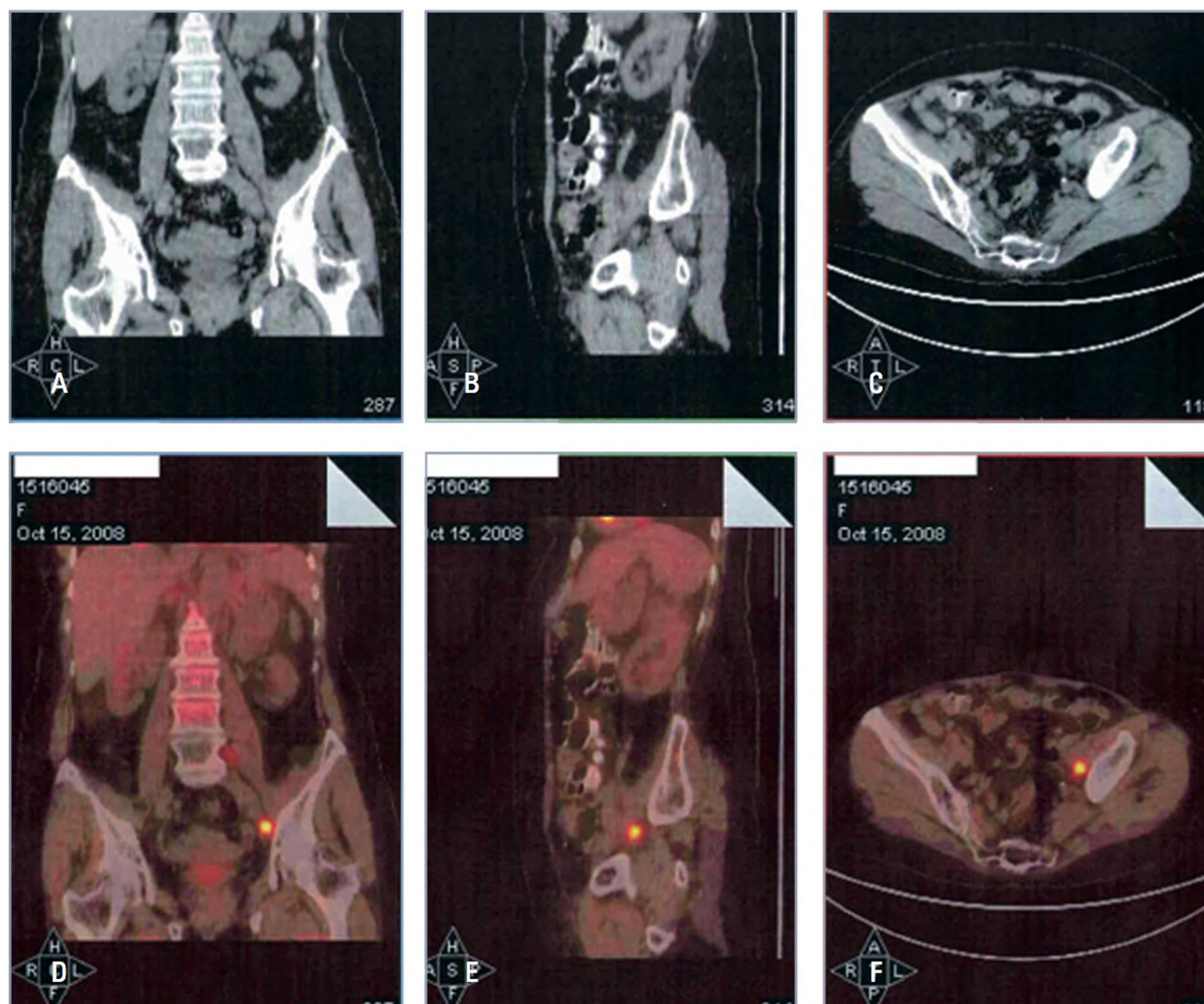


**Figura 4** Glândulas vulvares semelhantes à mama presentes na pele da vulva normal.

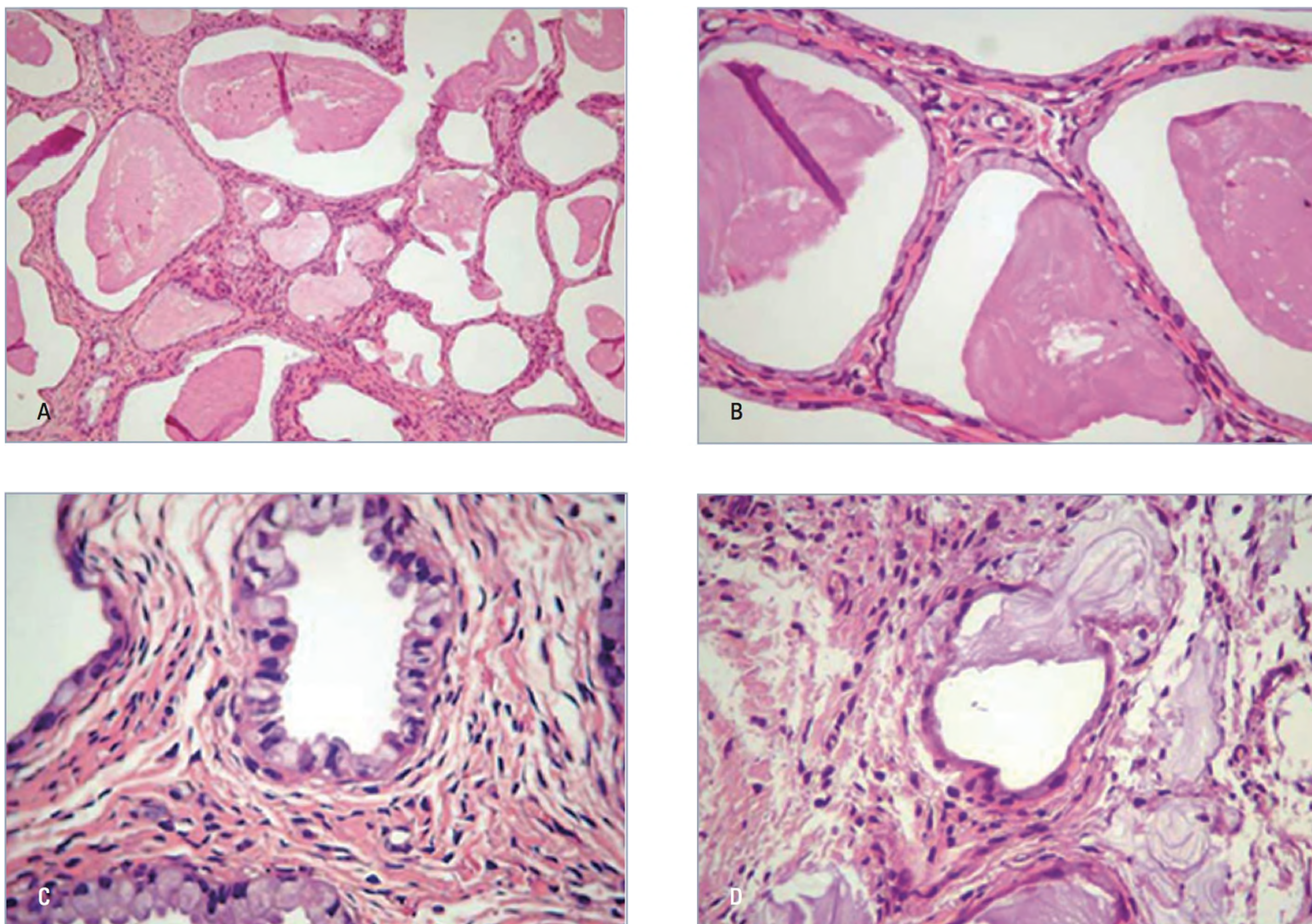


**Figura 5** PET/CT. Hiper captação do radiofármaco em região do linfonodo ilíaco esquerdo (SUV = 6).





**Figura 7** PET/CT e FDG 18F: hipercaptação do radiofármaco em linfonodos da cadeia ilíaca comum e externa à esquerda.



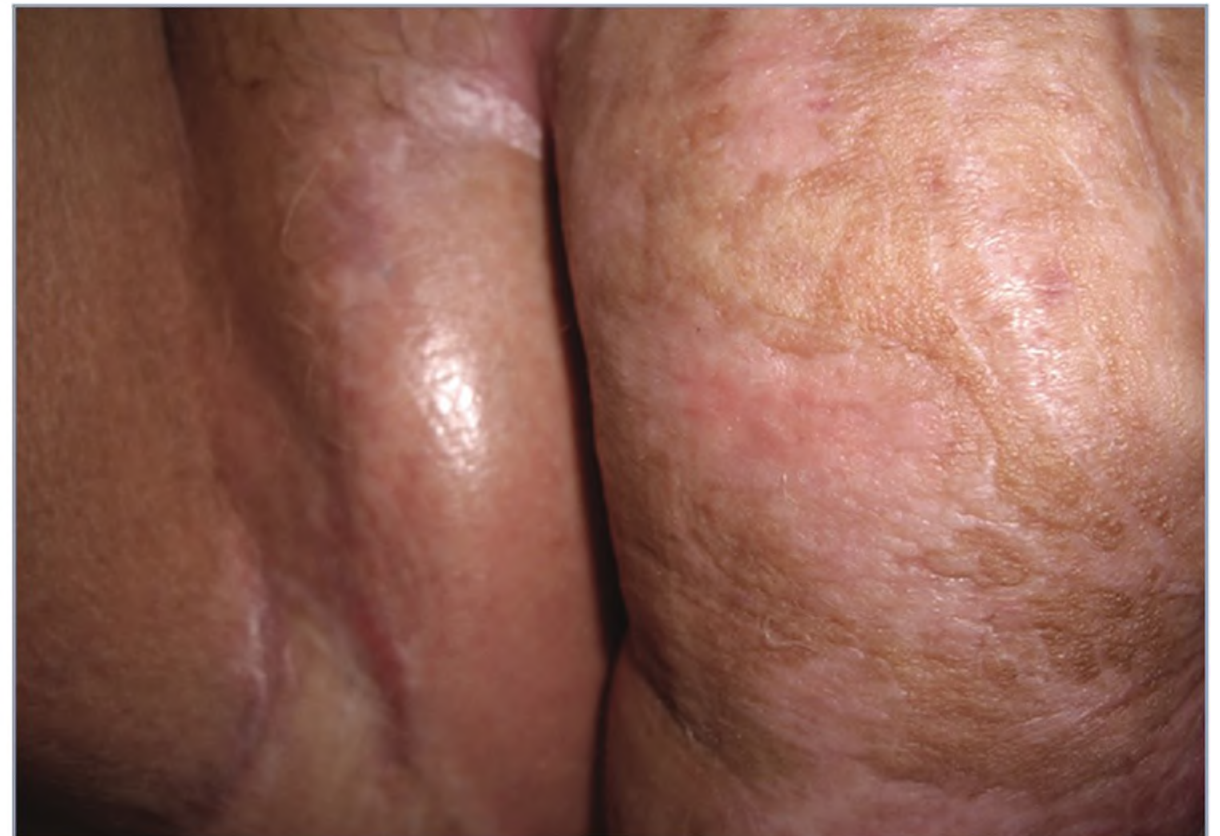
**Figura 8** Epitélio glandular monoestratificado com padrão morfológico mucinoso de tipo pilórico. O quadro histológico corresponde à entidade denominada *tunnel clusters*.



### Caso 73



**Figura 1** Placa eritematoulcerativa em região vulvar bilateralmente.



**Figura 2** Pós-operatório da vulvectomy com reconstrução vulvar.

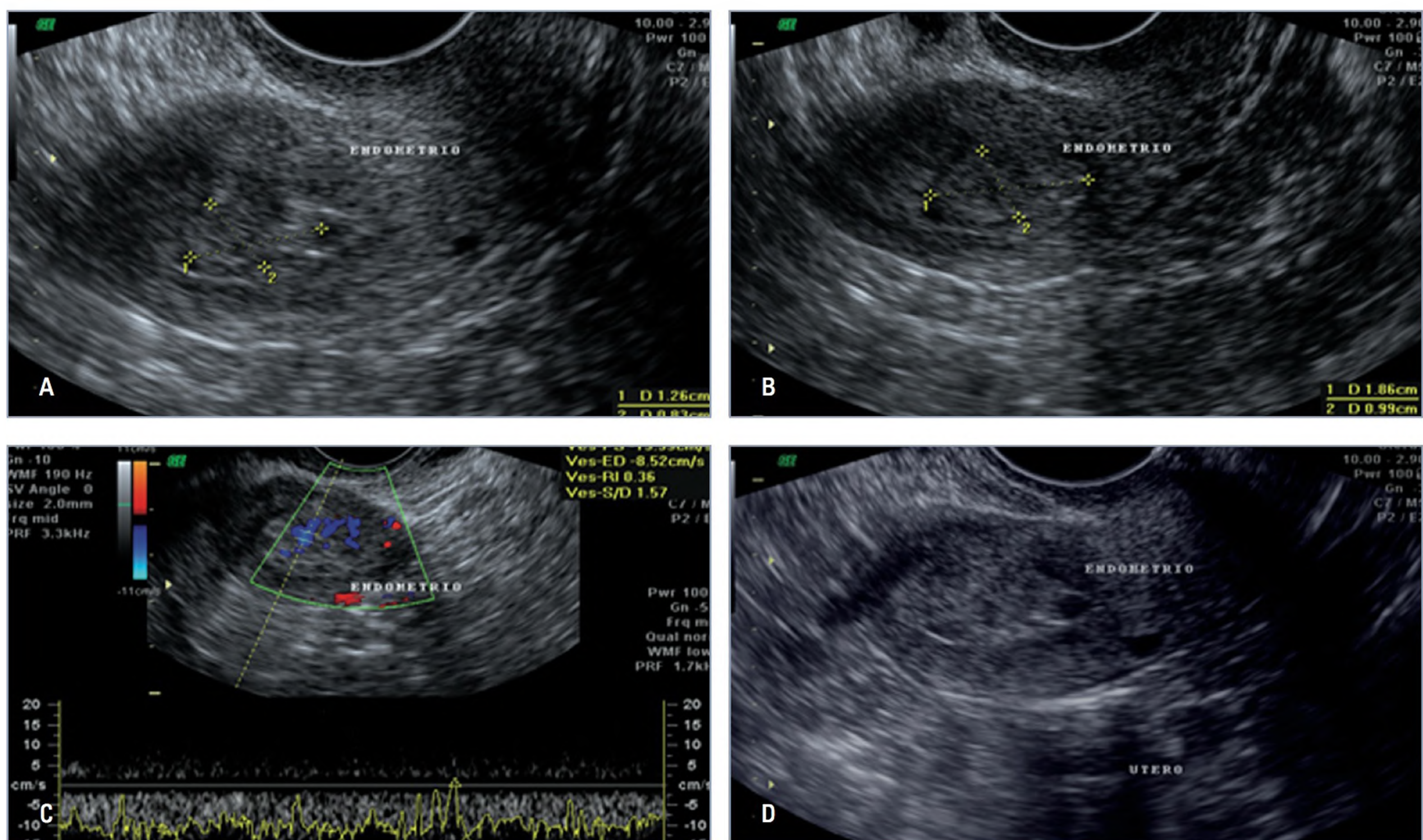
### Caso 74



**Figura 1** Linfonodopatia inguinal bilateral.

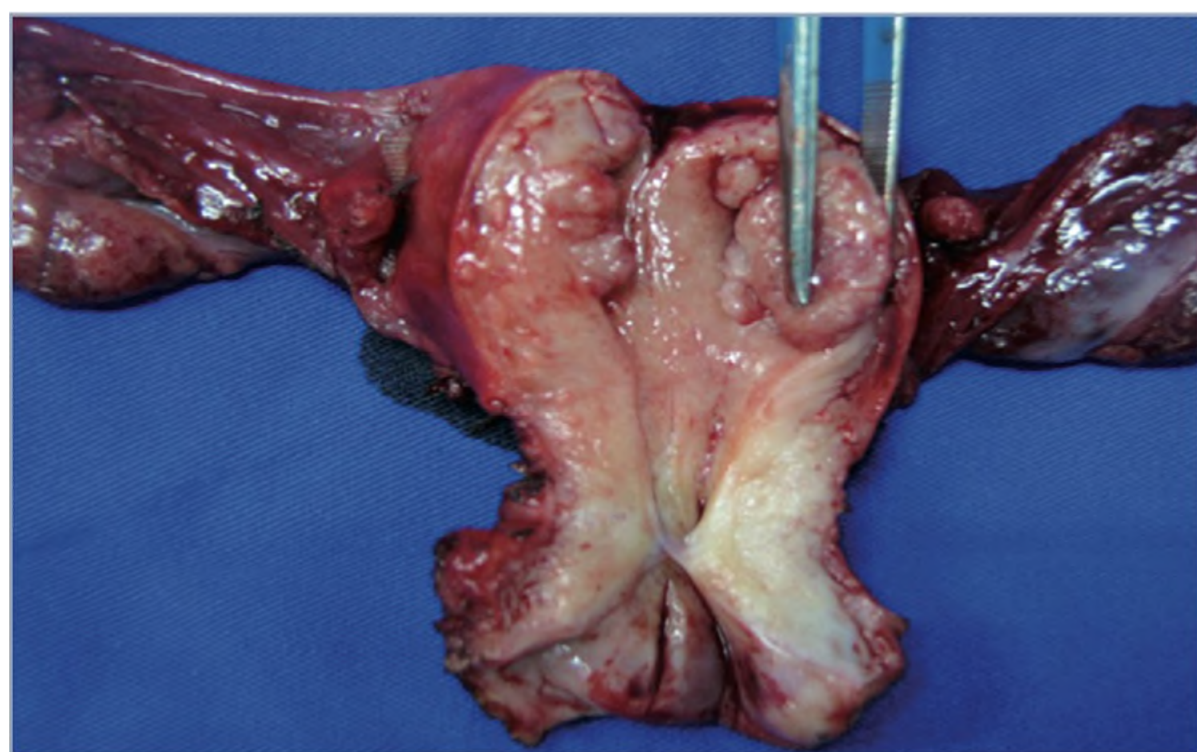


**Caso 77**



**Figura 1** Ultrassonografia pélvica e transvaginal.

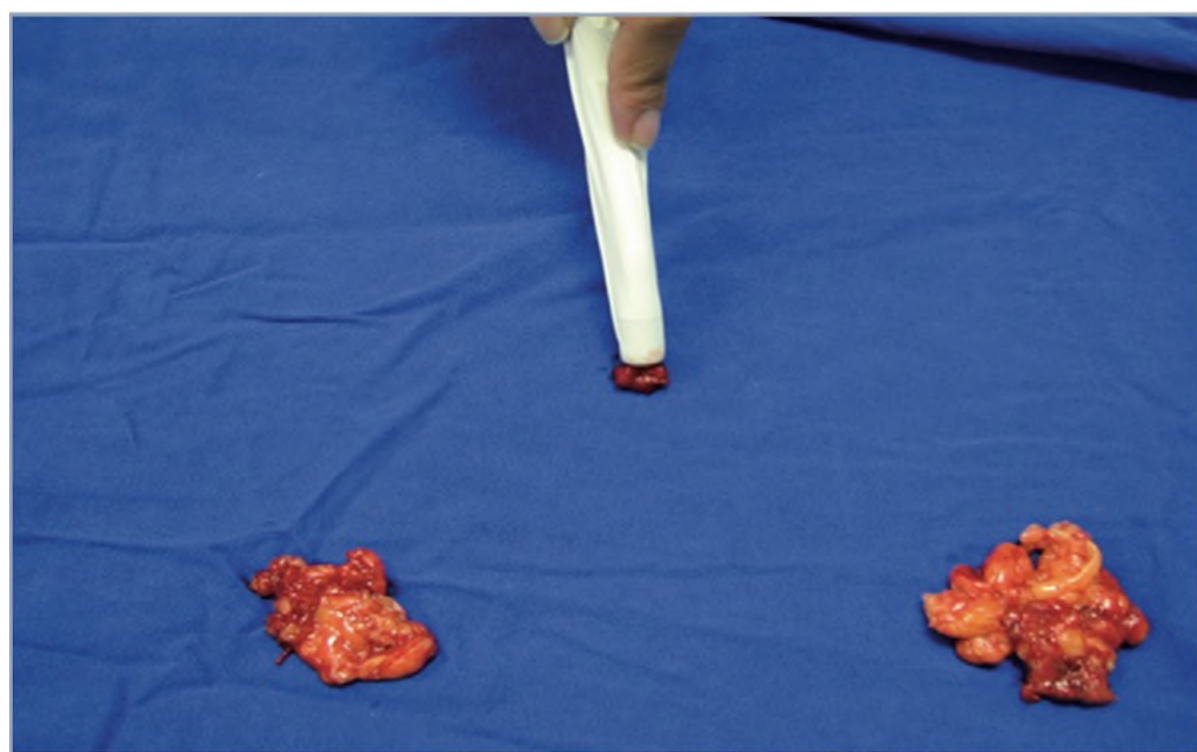
Observação: Dopplerfluxometria da camada endometrial com baixa resistência.



**Figura 3** Avaliação macroscópica da peça cirúrgica.



**Figura 5** Presença de tecnécio no útero



**Figura 6** Presença de tecnécio nas cadeias linfonodais ilíacas.



## Caso 79



**Figura 1** Lesão ulcerada em grande lábio esquerdo.

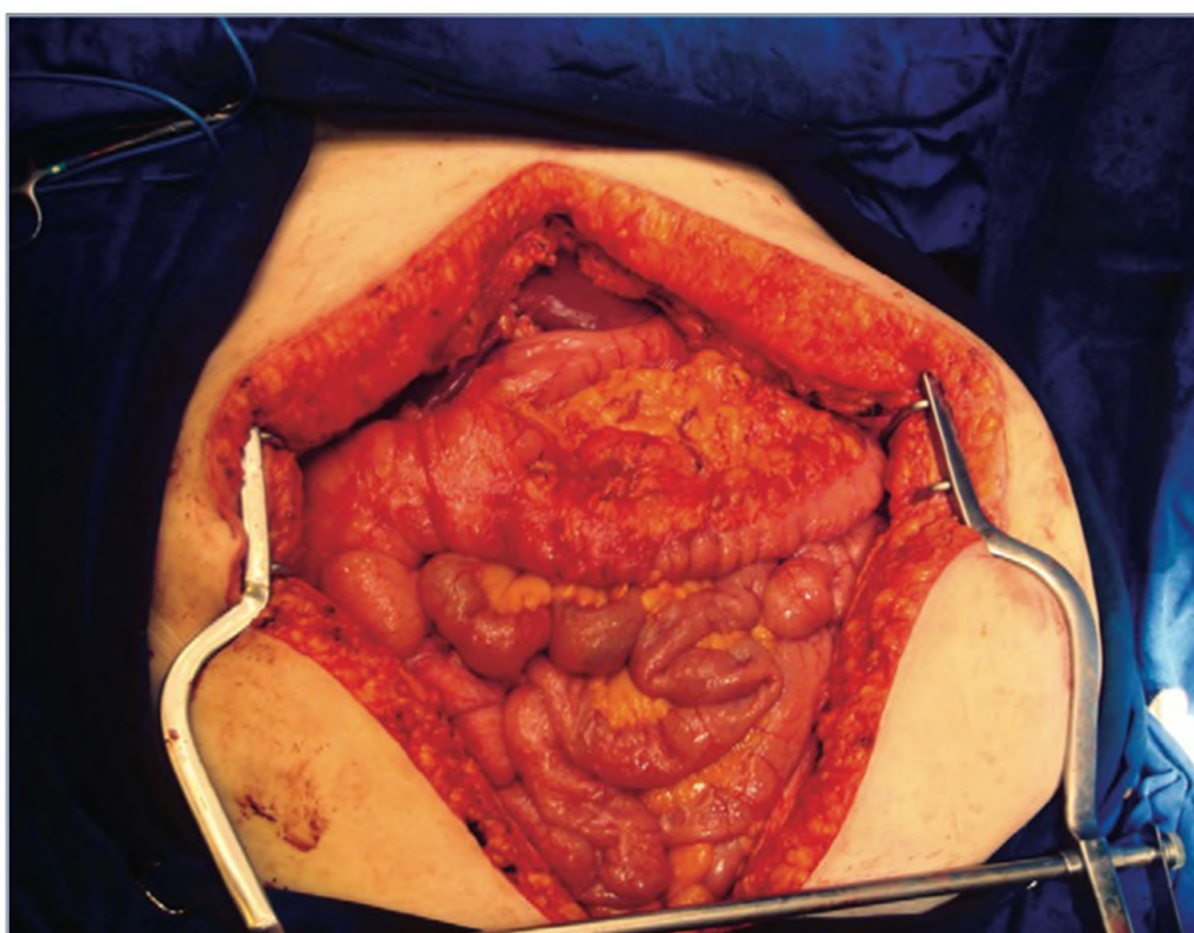


**Figura 2** Três semanas após o término da quimiorradiação.

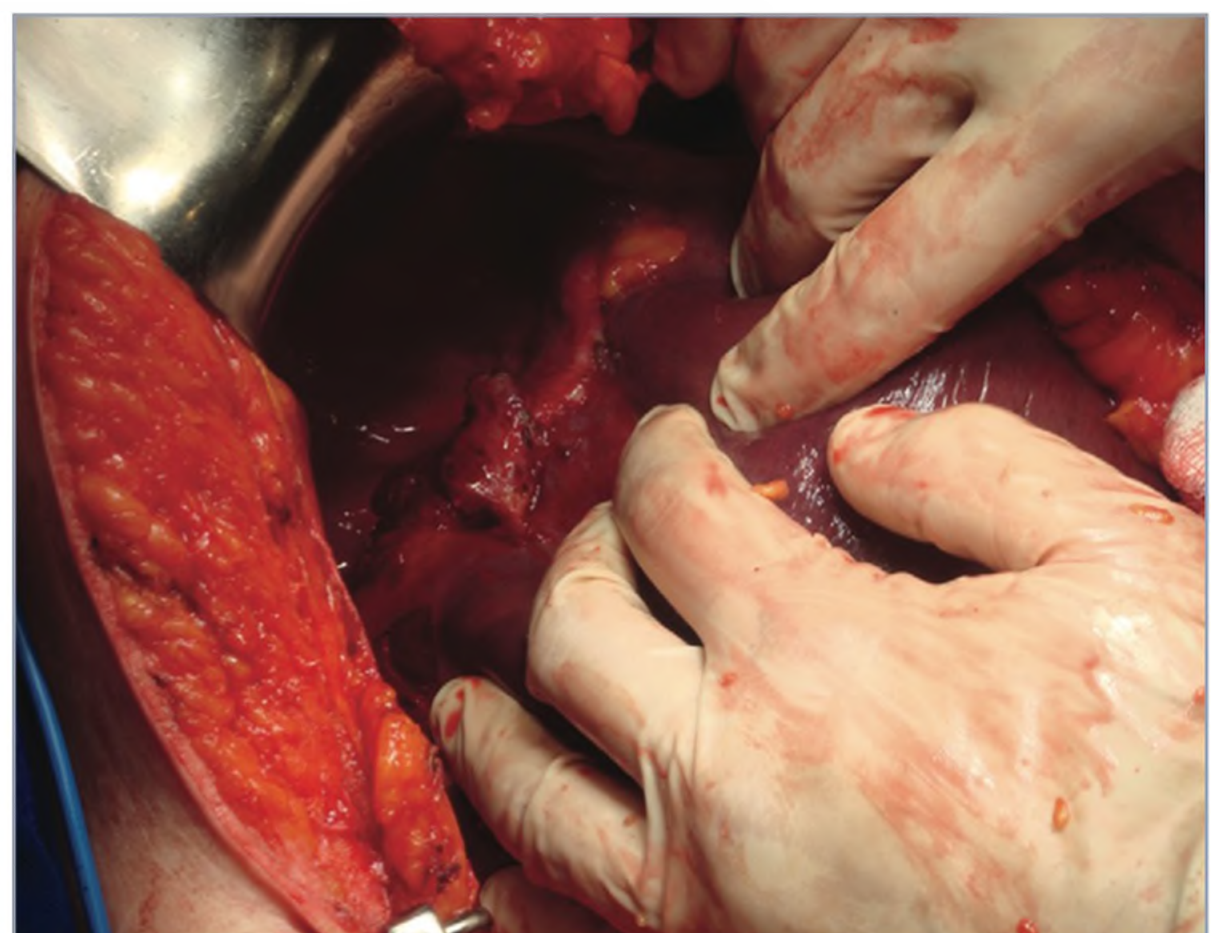


**Figura 3** Aspecto da vulva após 3 anos.

## Caso 80

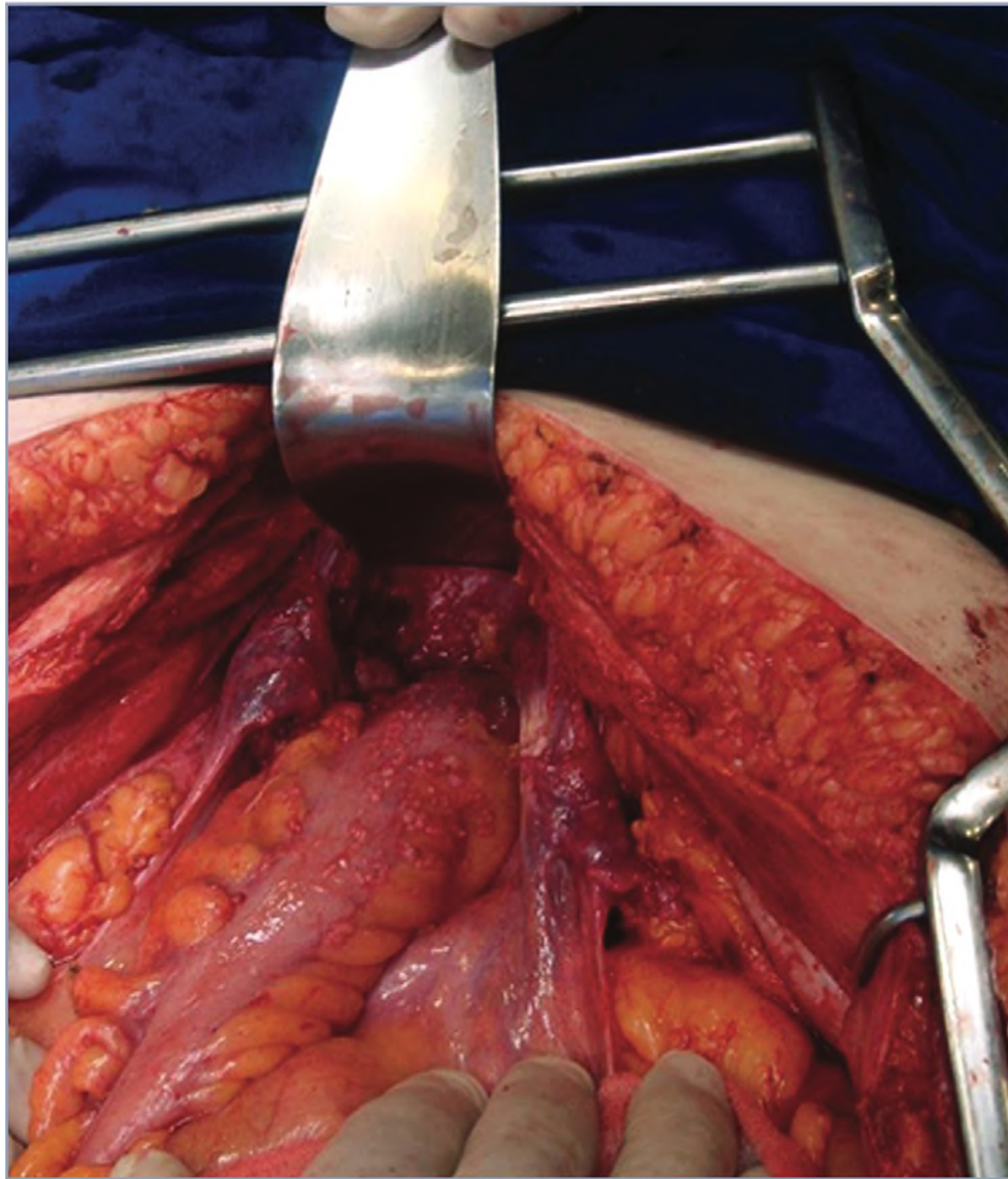


**Figura 1** Detalhe da incisão abdominal.

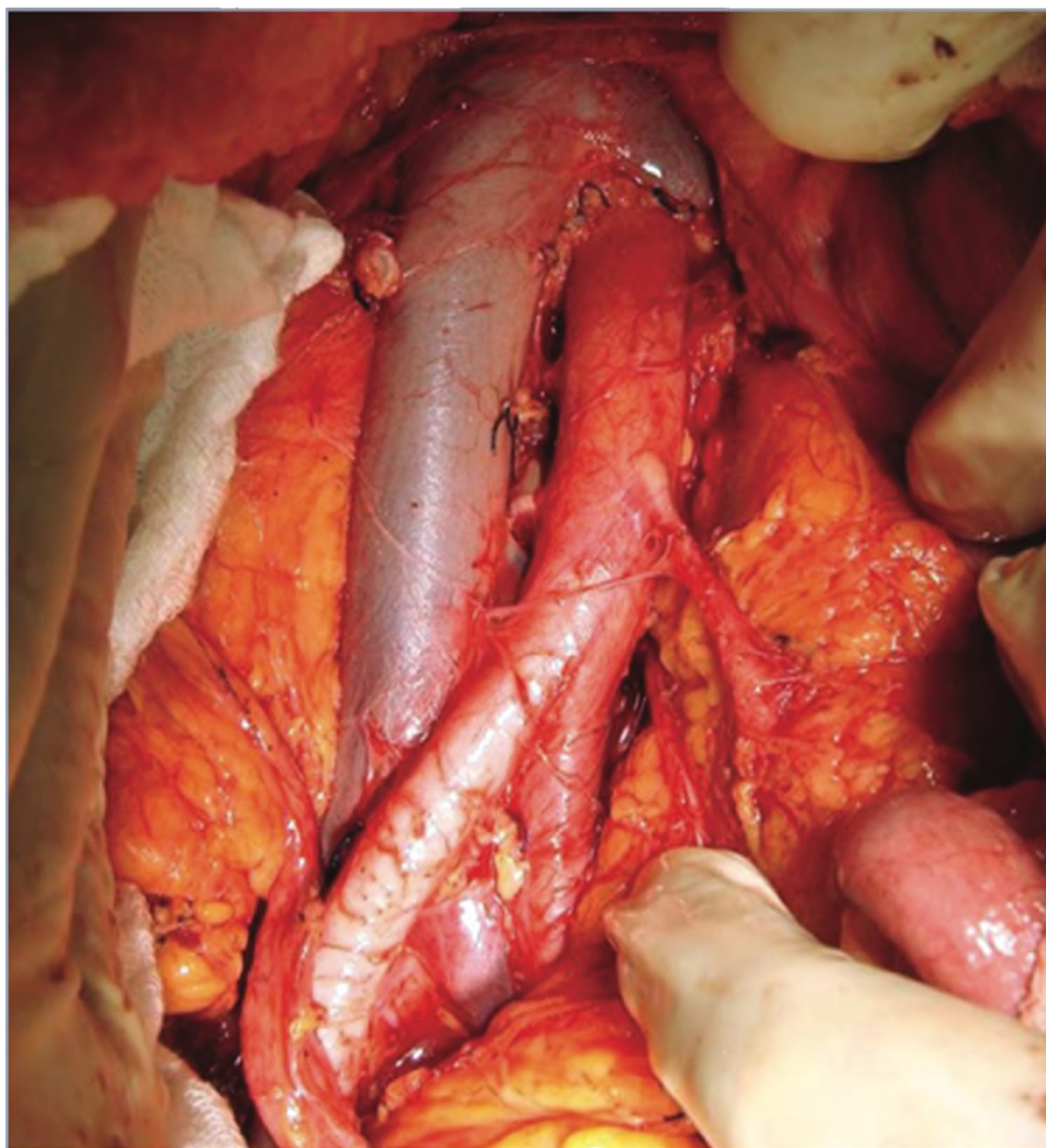


**Figura 2** Doença subfrênica.





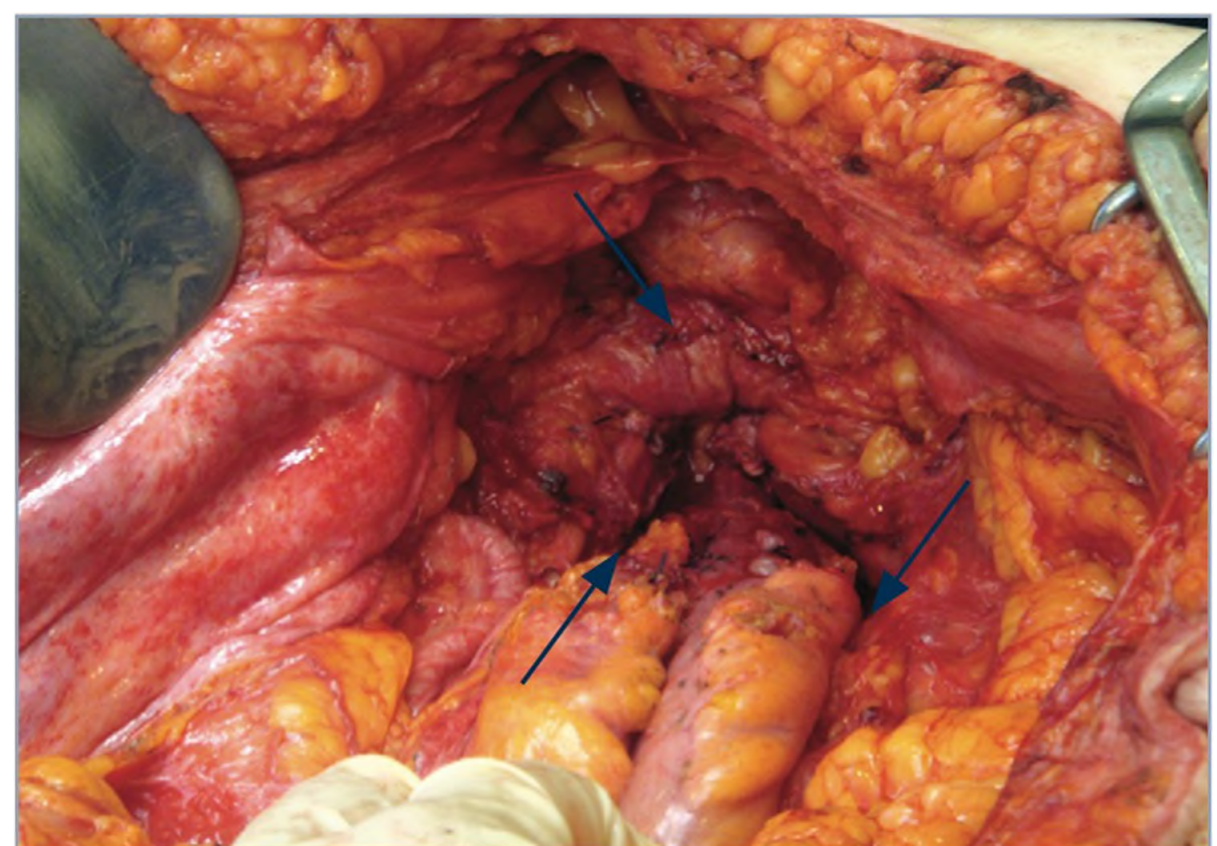
**Figura 3** Doença na pelve.



**Figura 6** Linfadenectomia pélvica no tratamento do câncer ovariano.



**Figura 4** Doença subdiafragmática.



**Figura 5** Neoplasia ovariana na pelve.

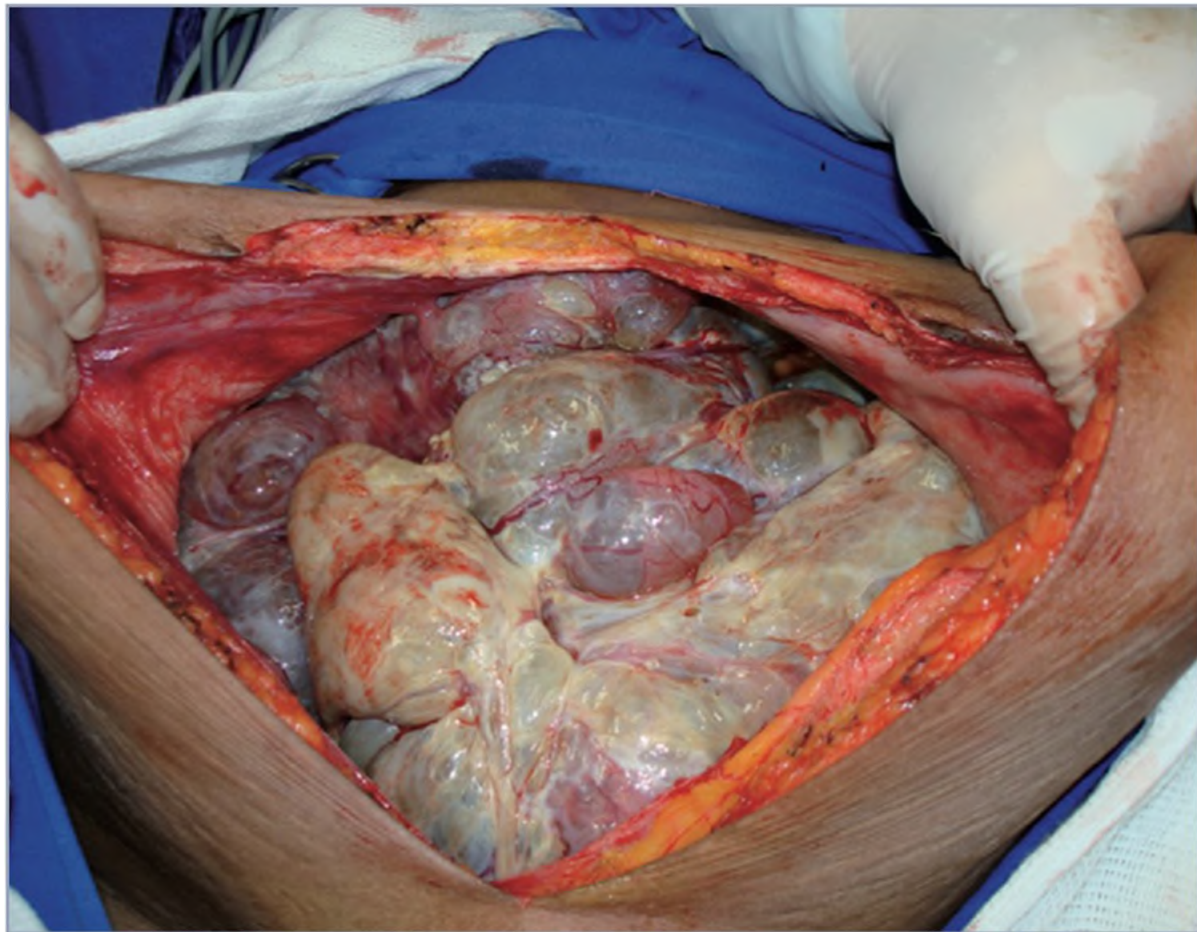
Setas = áreas com focos da neoplasia ovariana.



**Figura 7** Posicionamento do cateter para quimioterapia intraperitoneal.



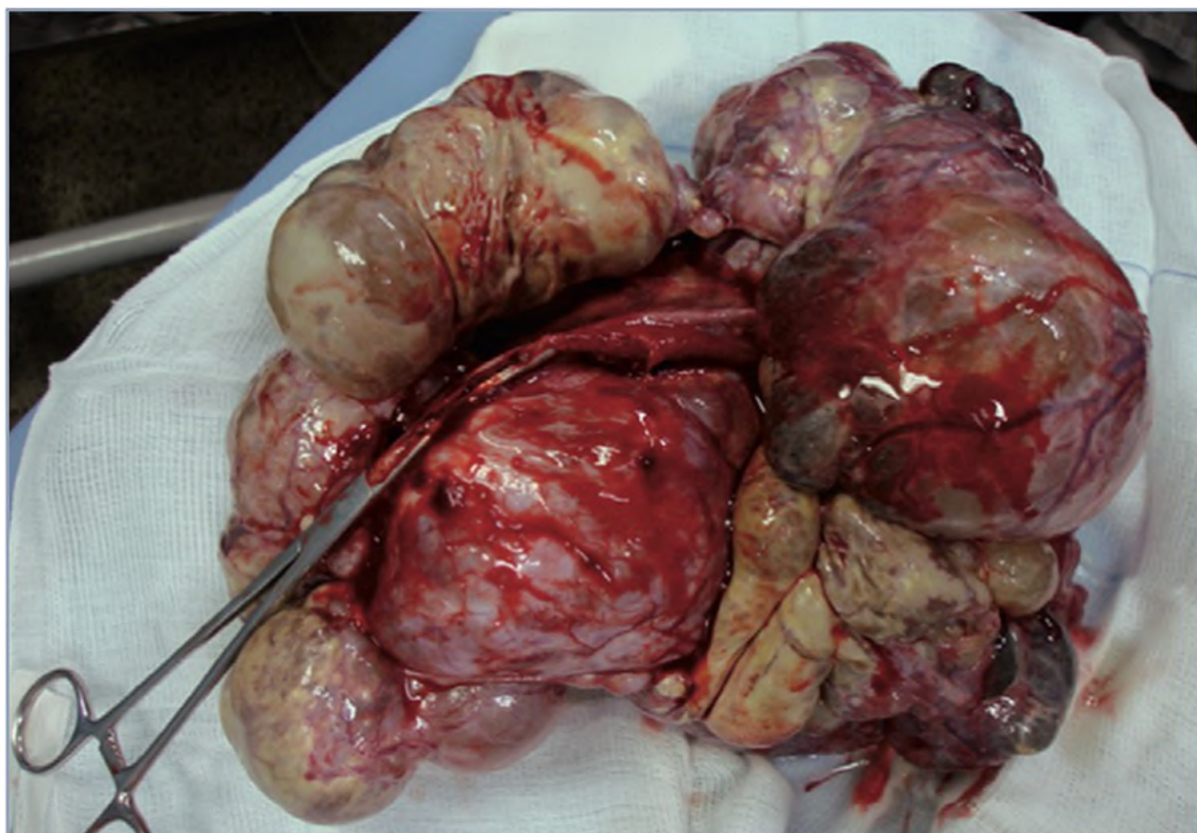
## Caso 81



**Figura 6** Tumor ovariano.

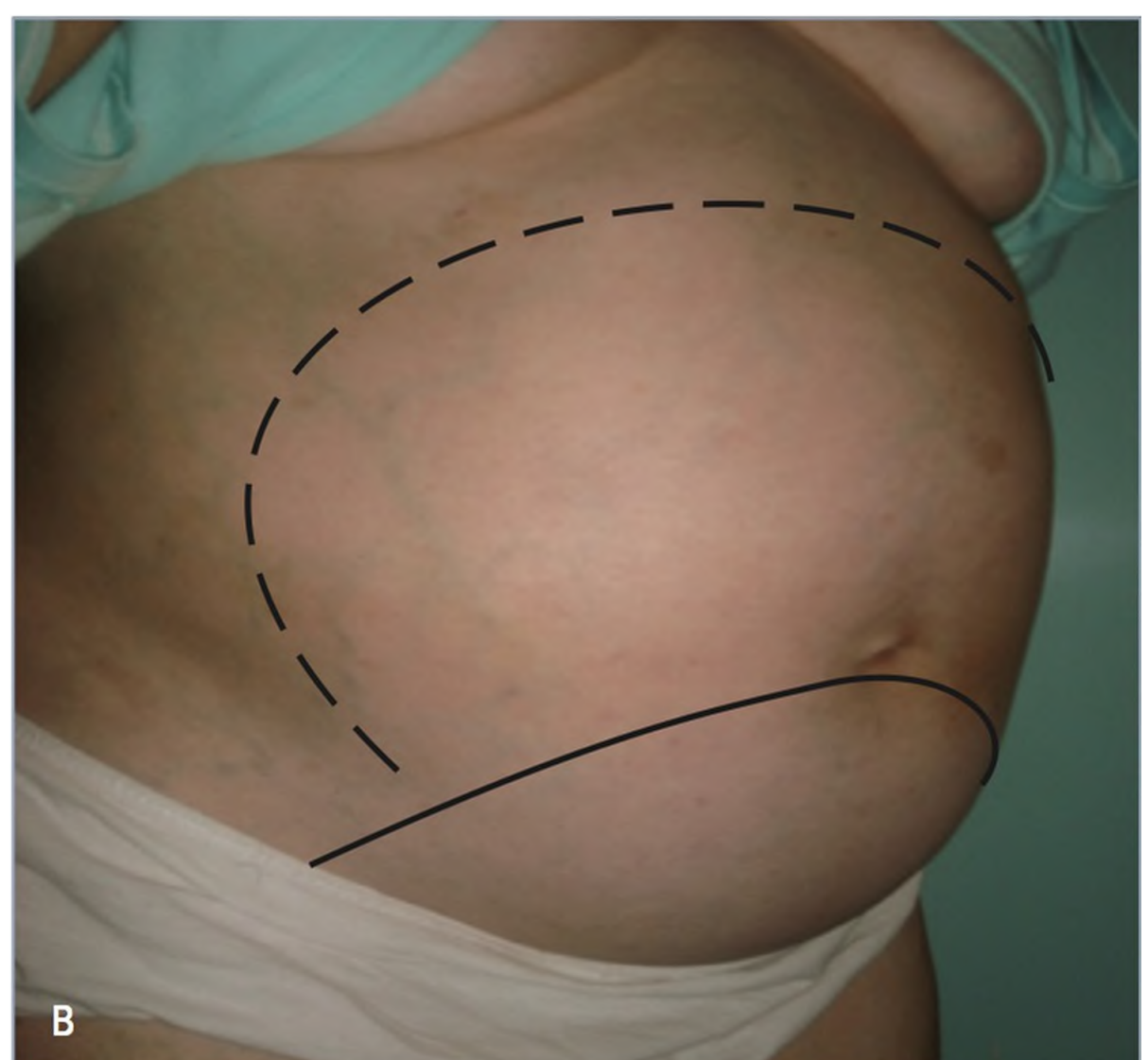


**Figura 7** Tumor ovariano.



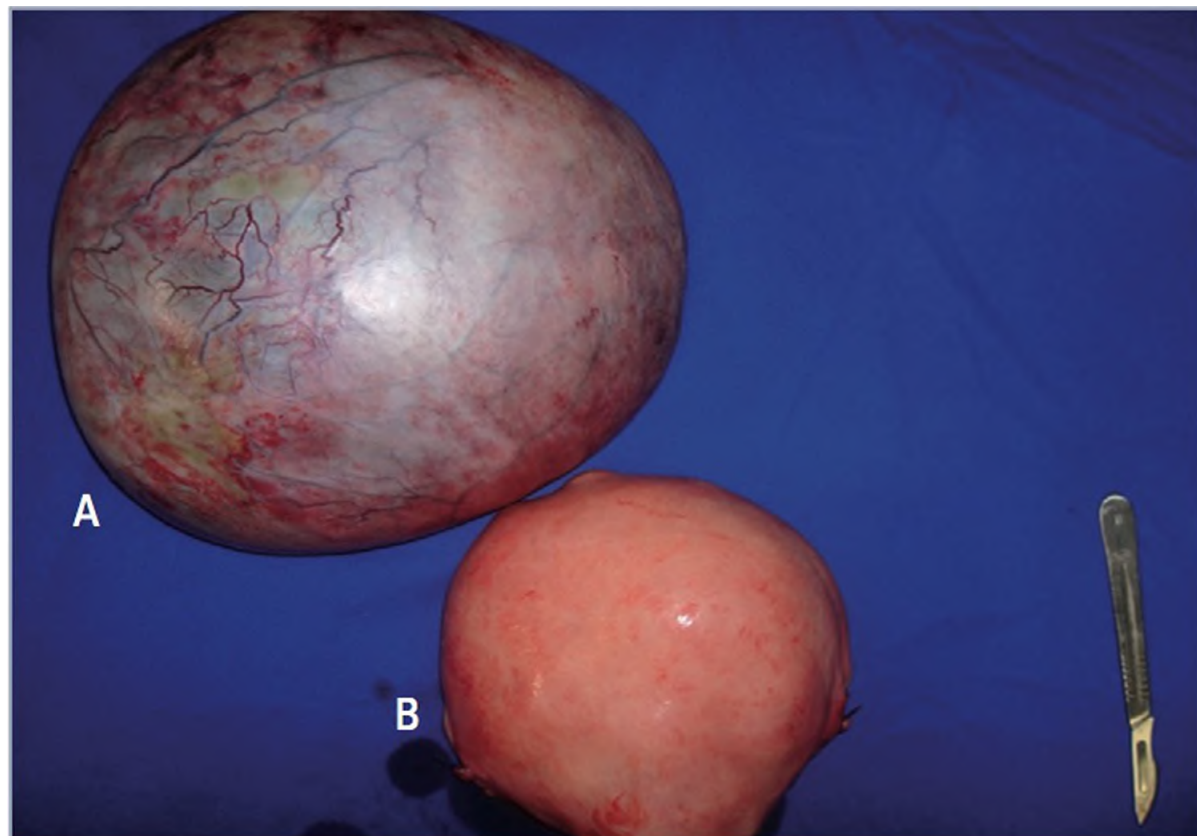
**Figura 8** Tumor ovariano.

## Caso 82

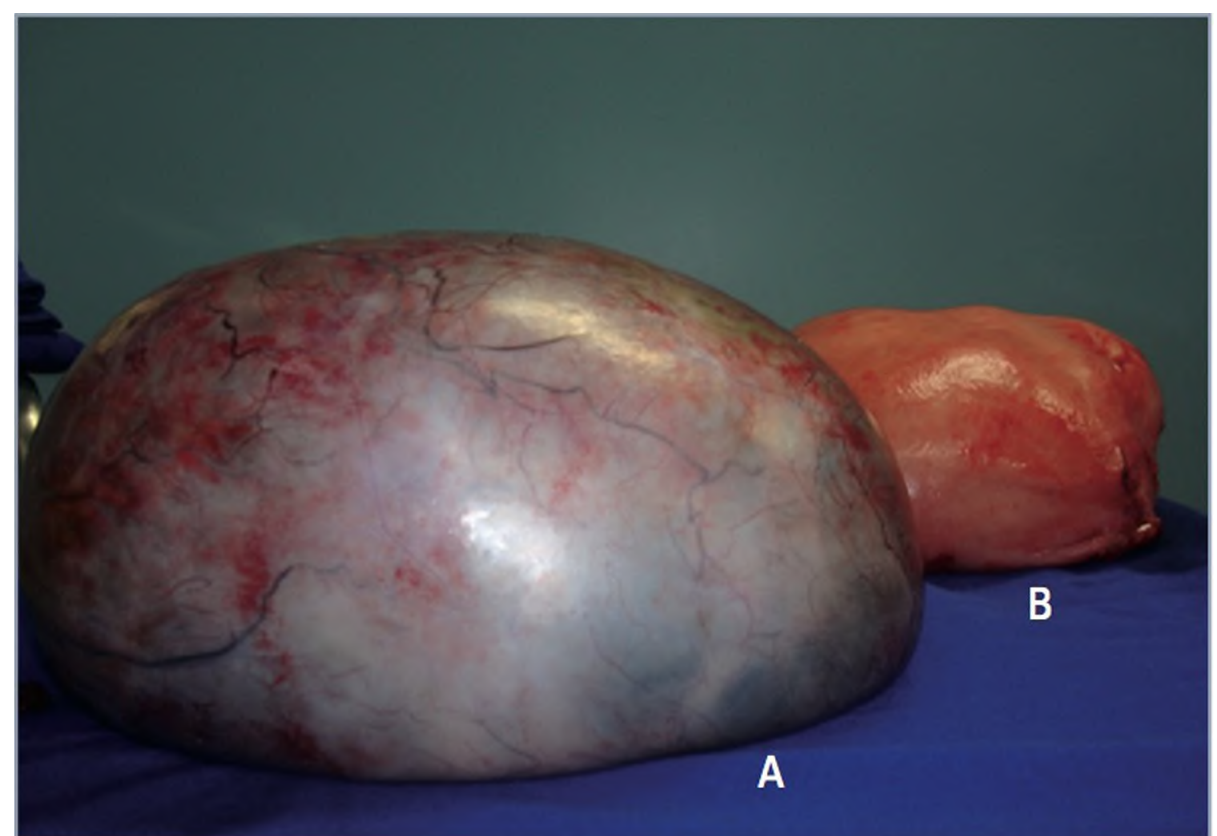


**Figura 1** Abdome em (A) vista frontal e (B) vista lateral evidenciando as duas massas.

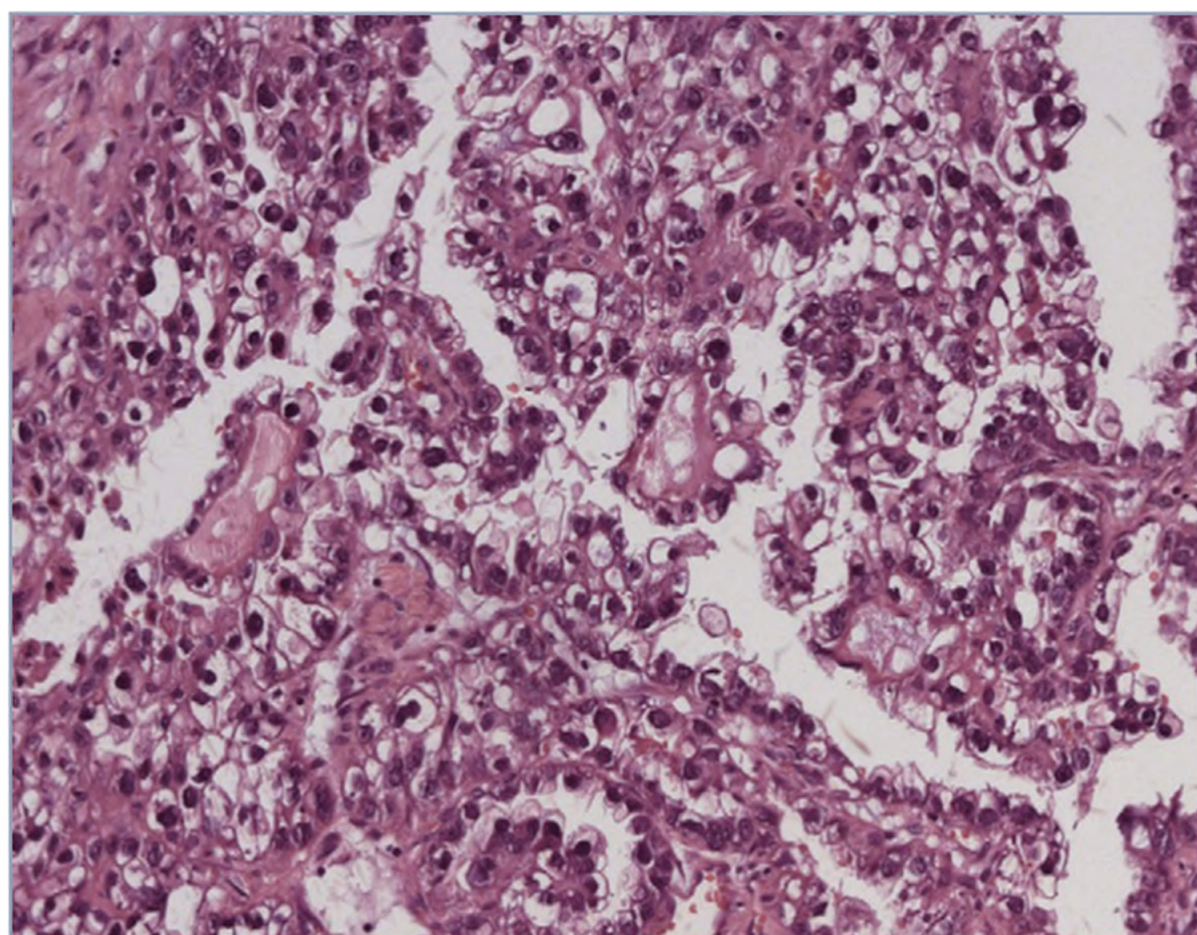




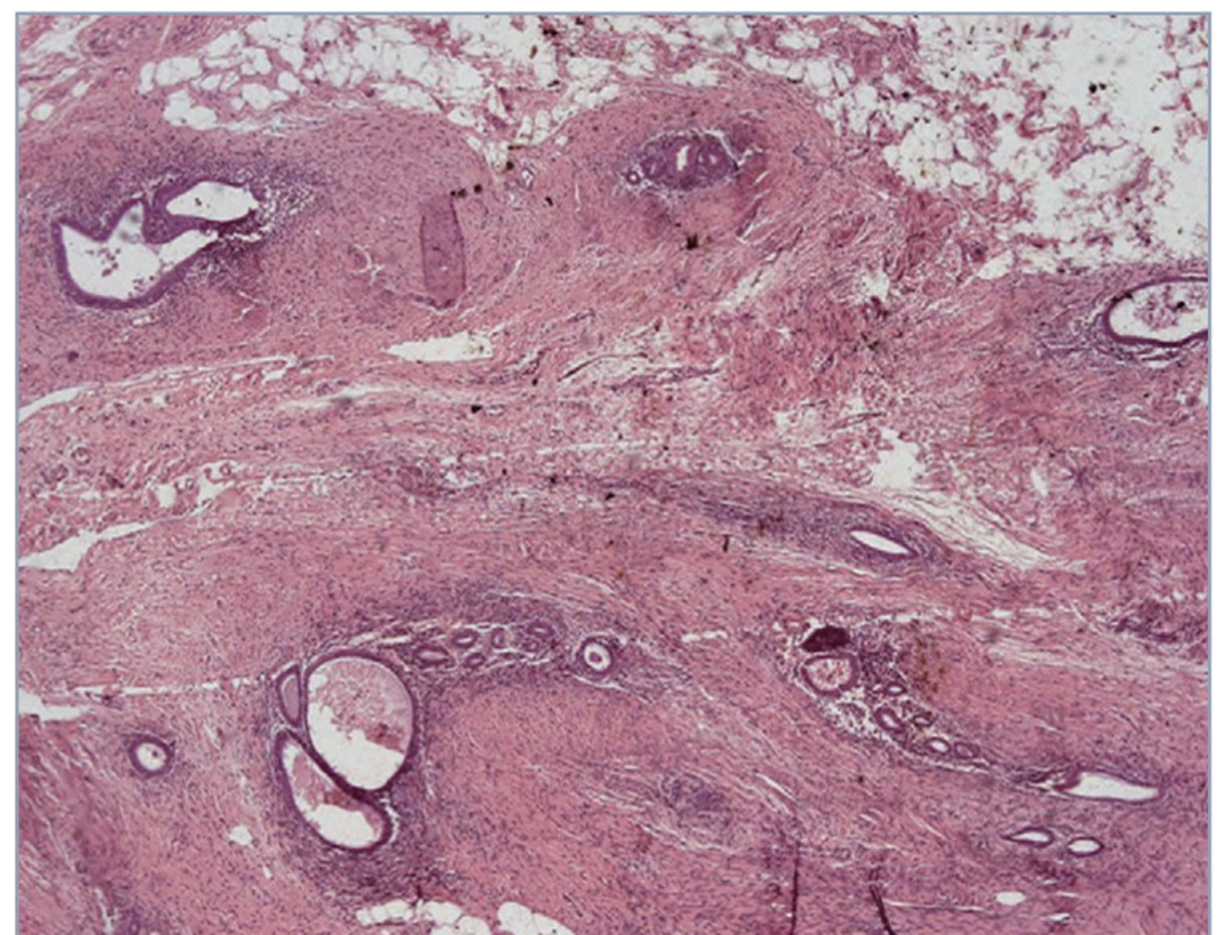
**Figura 4** A: Lesão cística do ovário direito. B: Útero (vista superior).



**Figura 5** A: Lesão cística do ovário direito. B: Útero (vista de perfil).



**Figura 6** Ovário direito com tumor de células claras (aumentado 20x).



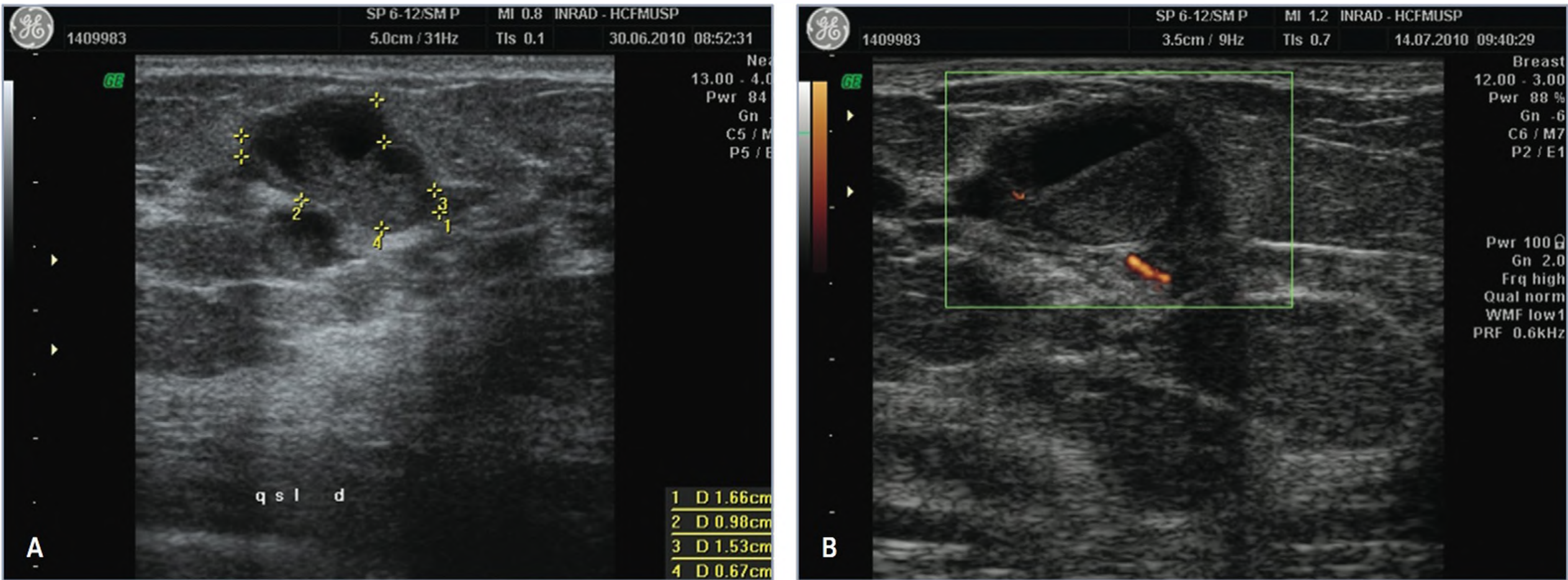
**Figura 7** Intestino com endometriose (aumentado 5x).

## Caso 83



**Figura 1** Ponto de gatilho às 11h no exame físico.





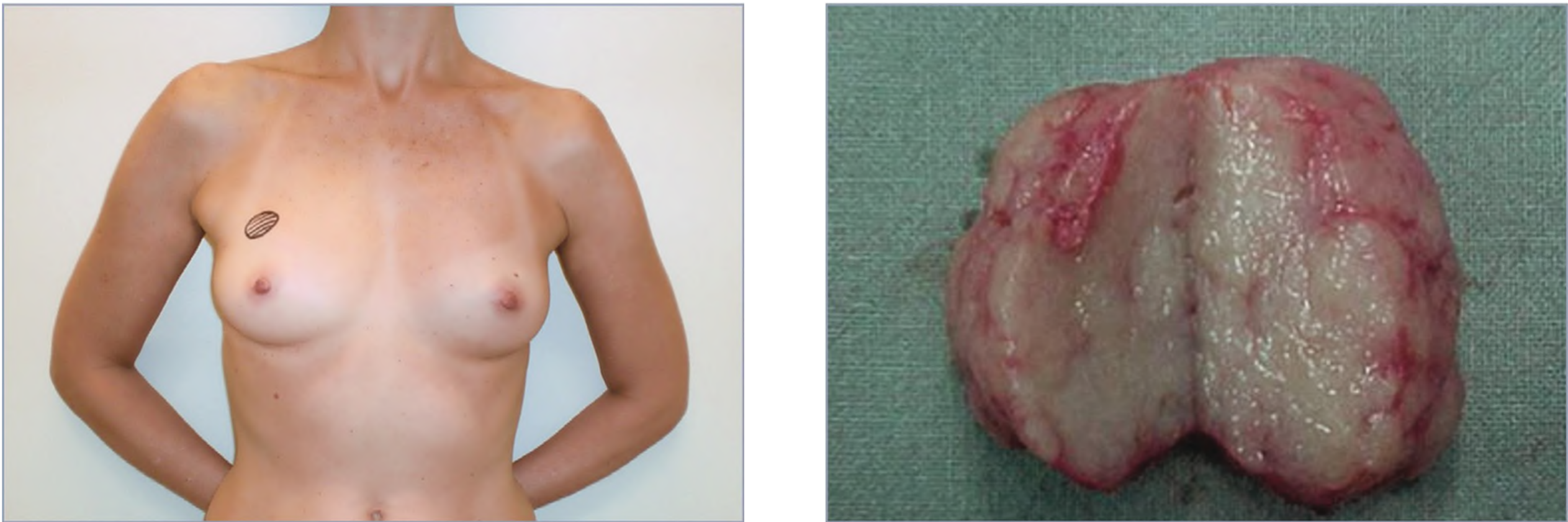
**Figura 2** Ultrassonografia mamária. A: Cisto complexo. B: Formação vegetativa no interior do cisto.

**Caso 84**



**Figura 1** Exame físico (inspeção mamária).

**Caso 86**



**Figura 1** Área hachurada do nódulo mamário em quadrante superolateral à direita (1 a 2 horas).

**Figura 3** Peça cirúrgica após nodulectomia em mama direita.



**Caso 88**



**Figura 1** Inspeção mamária.

**Caso 89**



**Figura 1** Alterações do complexo areolomamilar à direita.

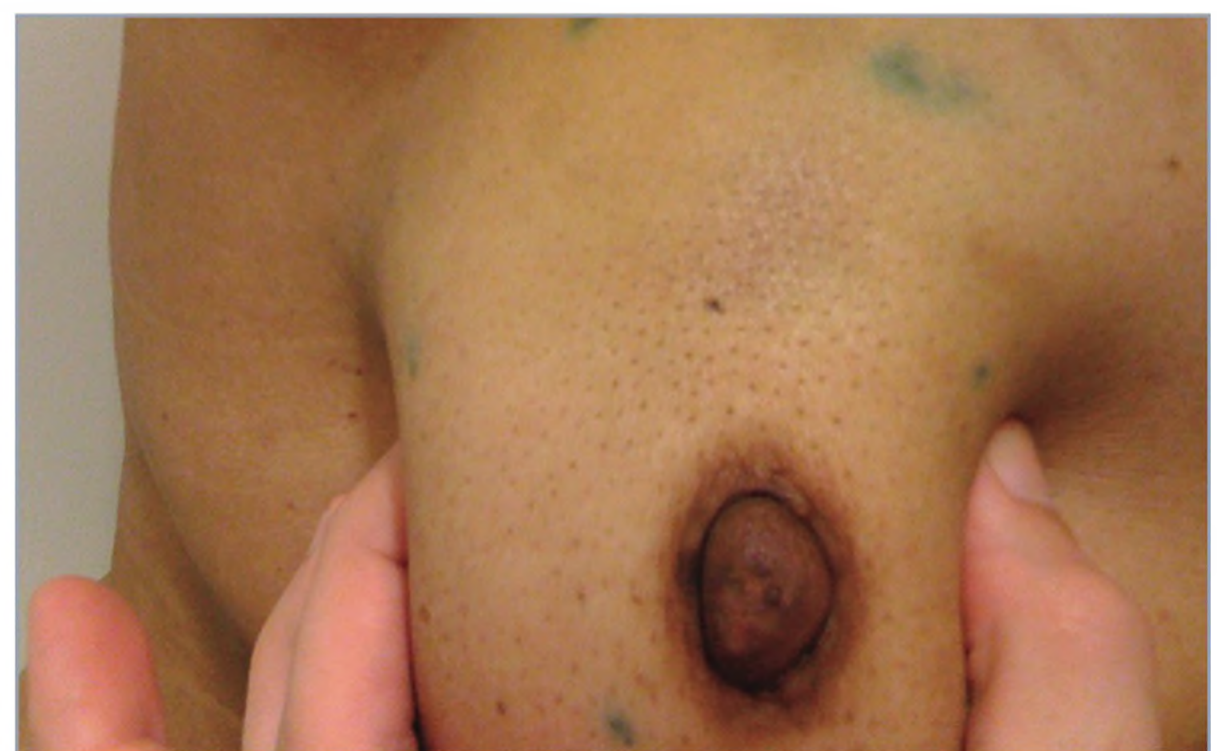


**Figura 2** Detalhe ampliado do complexo areolomamilar direito.

**Caso 91**



**Figura 1** Exame físico.



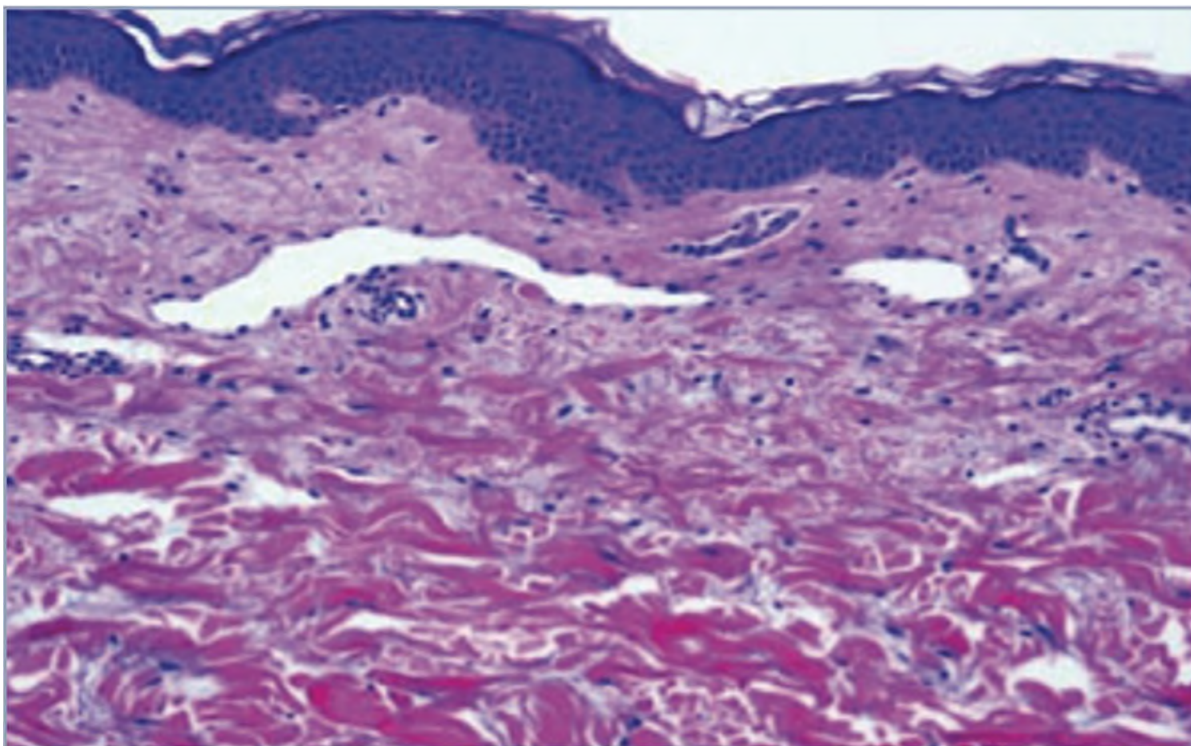
**Figura 2** Exame físico.



## Caso 92

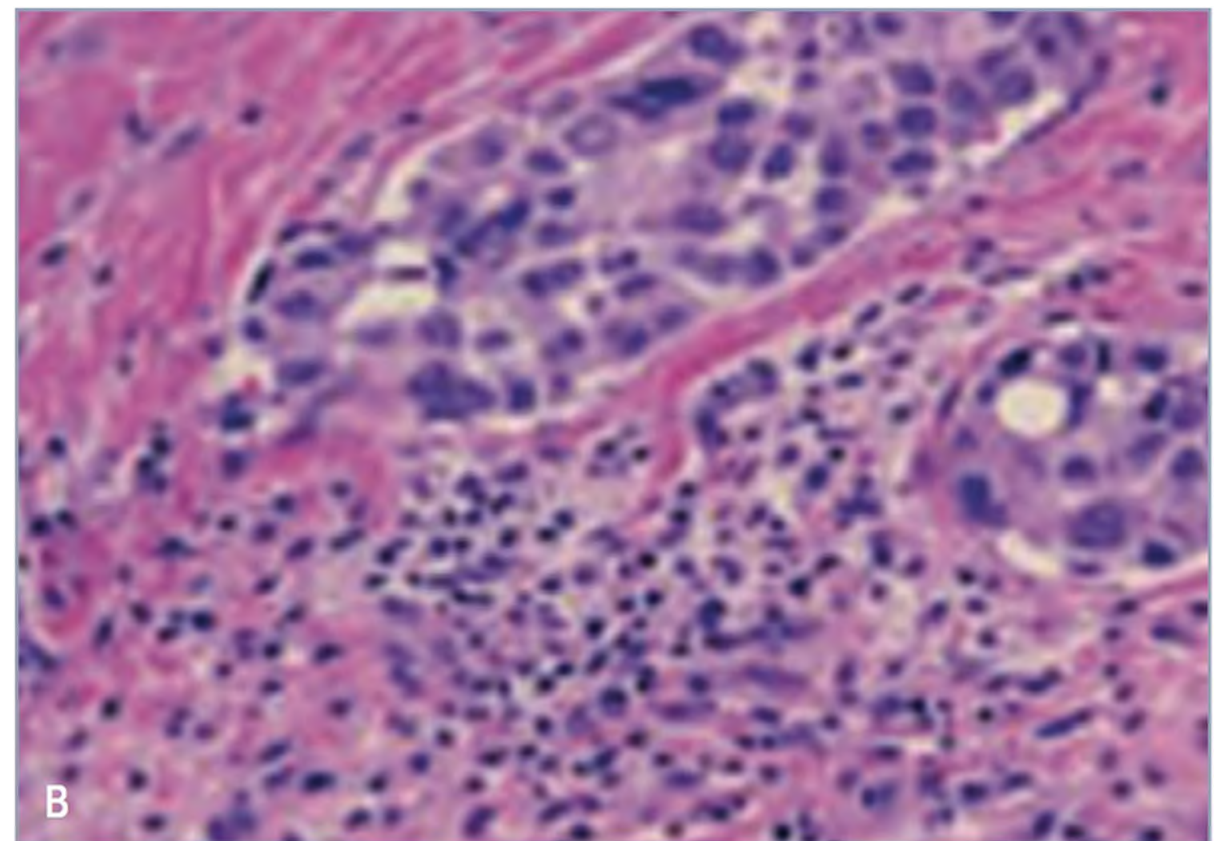
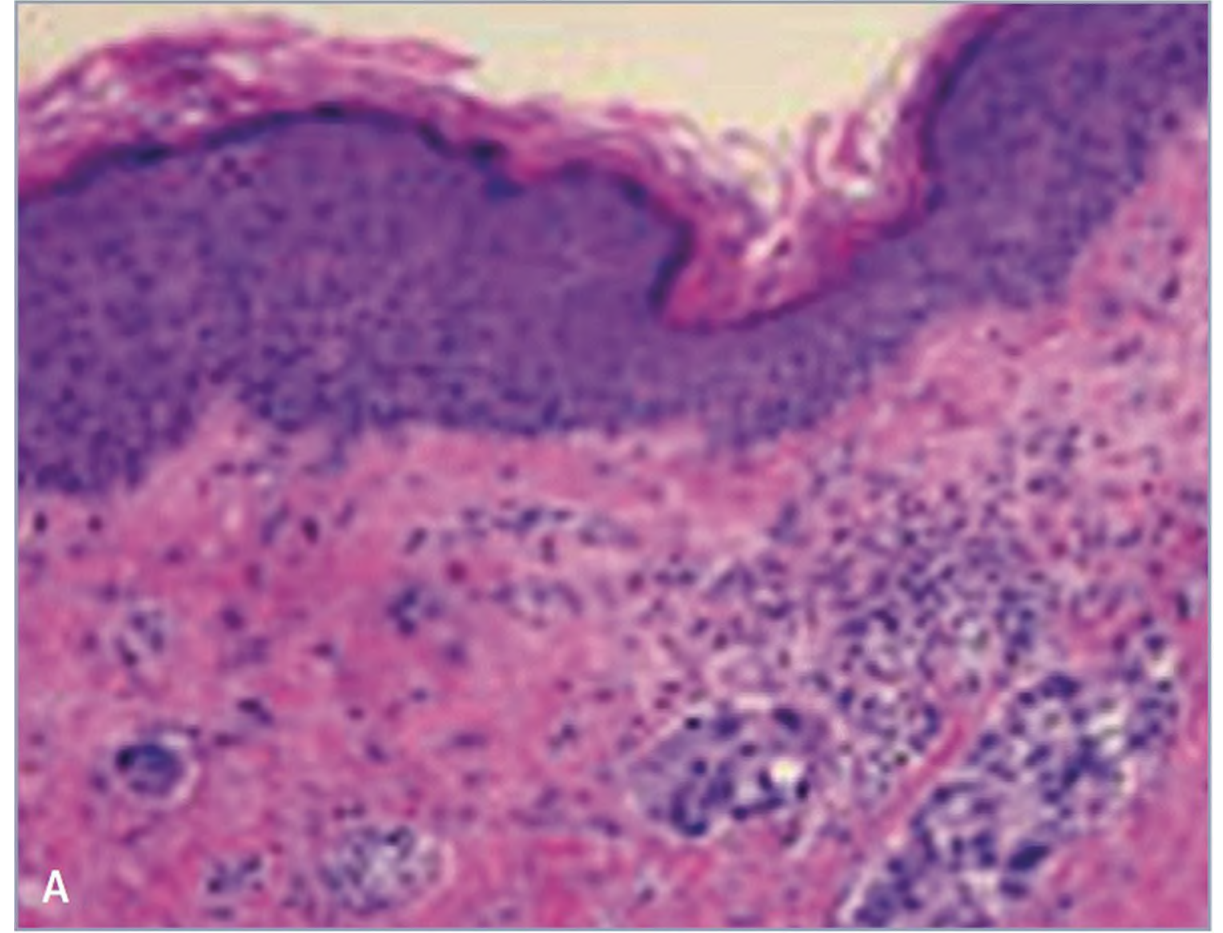


**Figura 1** Aspecto *peau d'orange* na pele da mama com discreta hiperemia periareolar.



**Figura 5** Biópsia *punch* da pele: dilatação linfática.

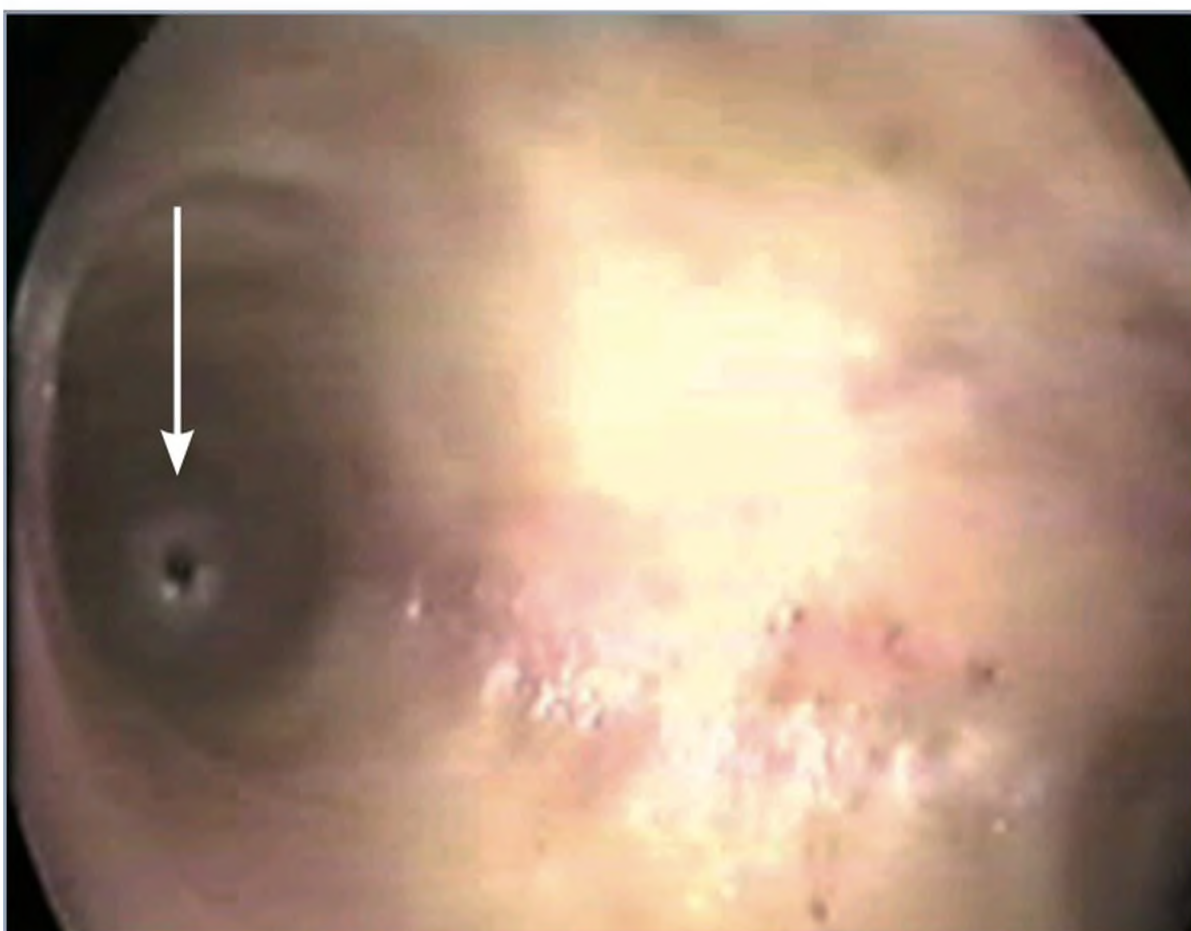
Fonte: Extraído de Robertson FM et al.



**Figura 4** A: Corte histológico de biópsia *punch* da pele – êmbolos tumorais na derme superficial. B: Células demonstram alto grau nuclear.

Fonte: Extraído de Robertson FM et al.

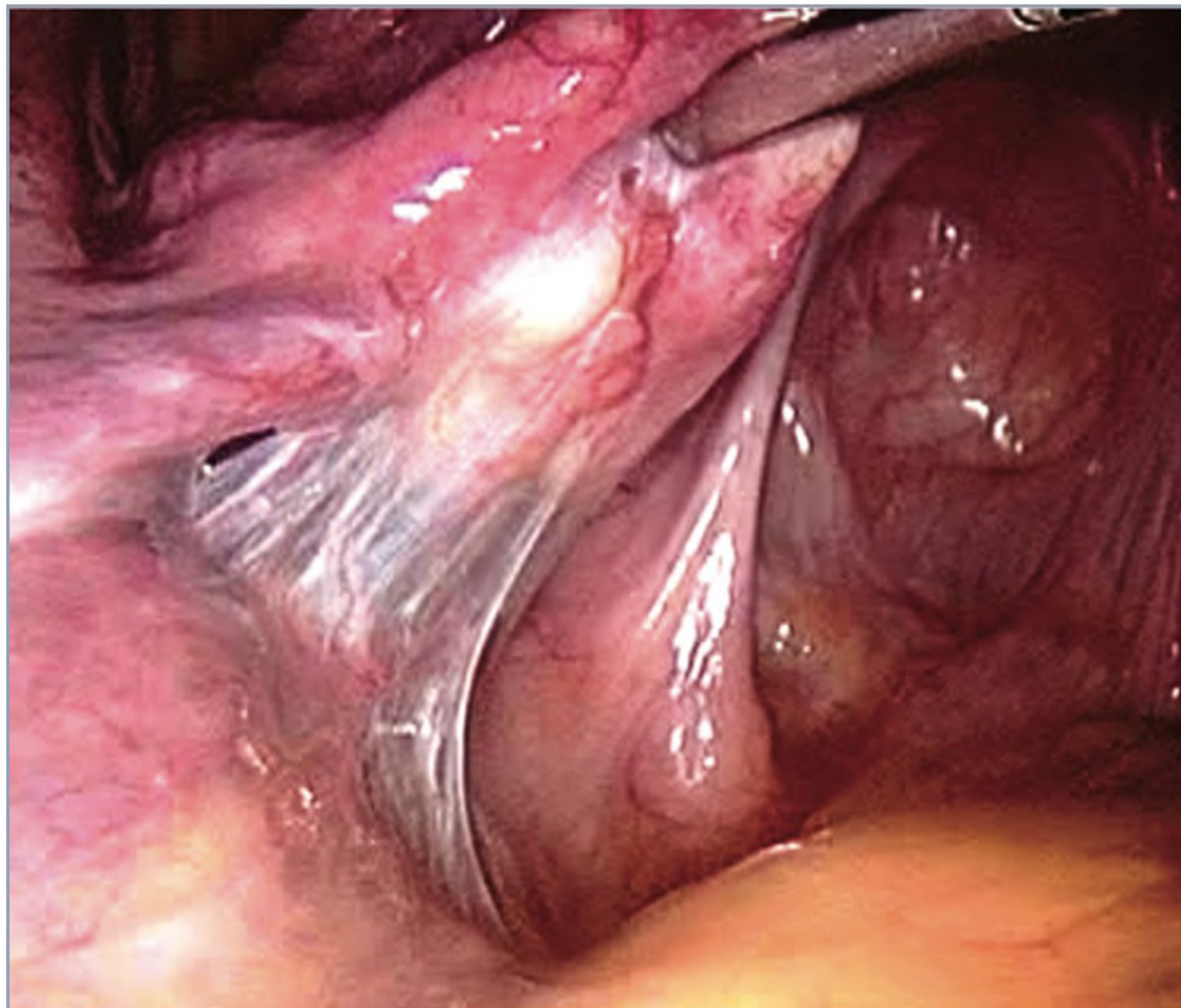
## Caso 94



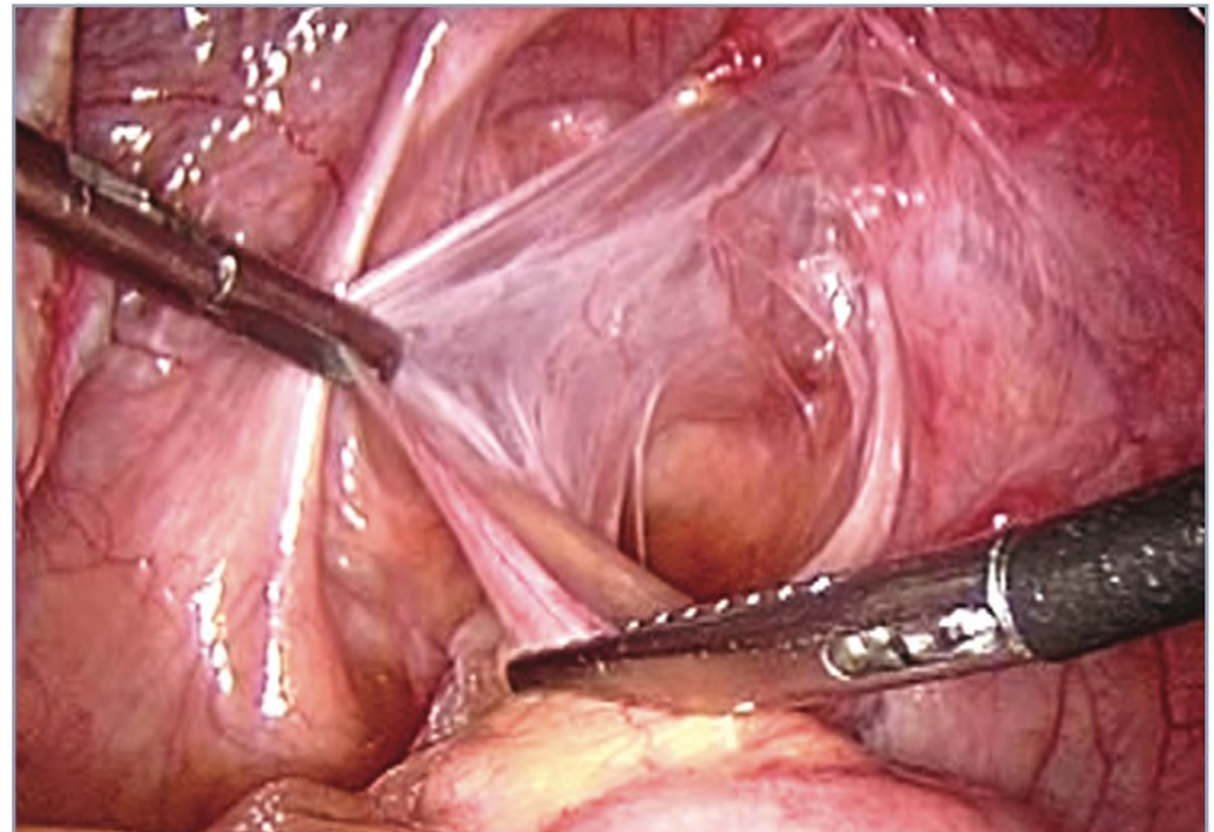
**Figura 2** Histeroscopia diagnóstica realizada na paciente mostrando septo uterino e óstio tubário direito (seta).



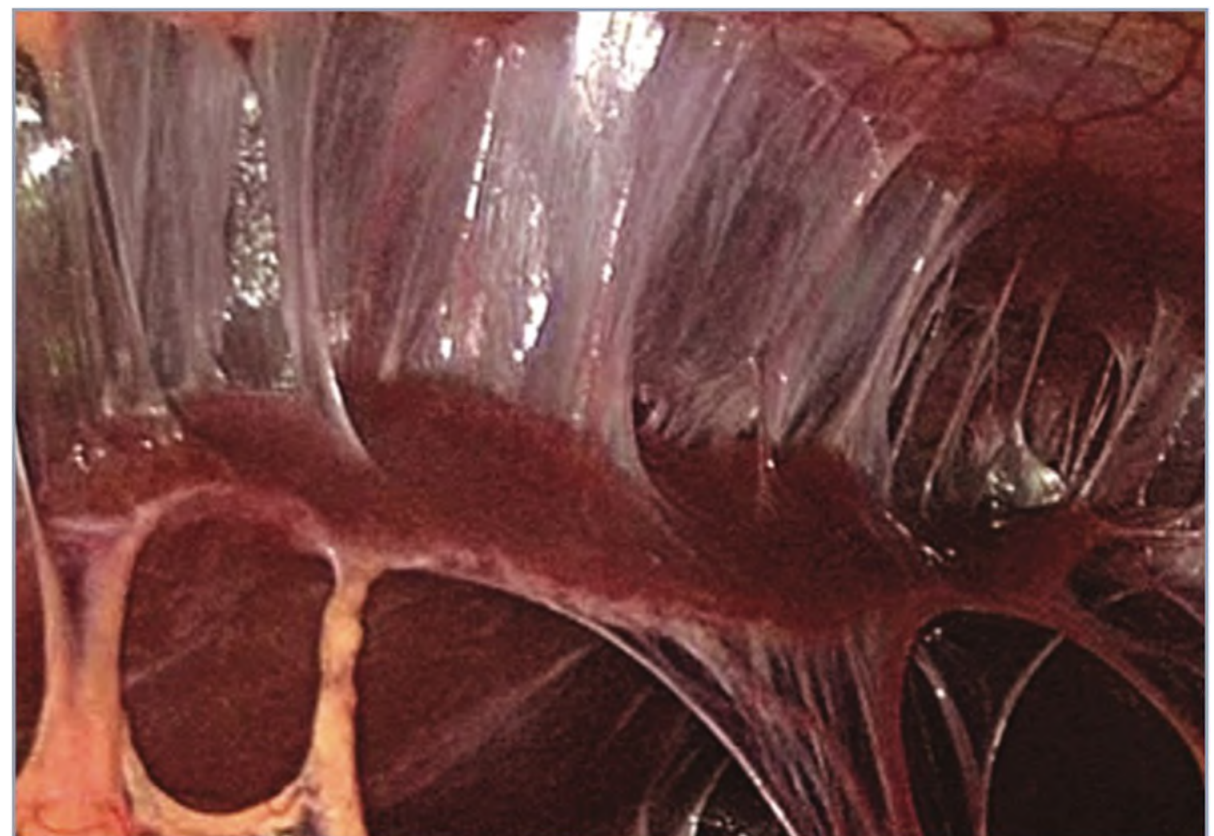
## Caso 97



**Figura 3** Aderências firmes entre o ovário e a tuba direitos com a parede lateral da pelve.



**Figura 4** Aderências entre o reto e o cólon sigmoide com a parede posterior do útero.

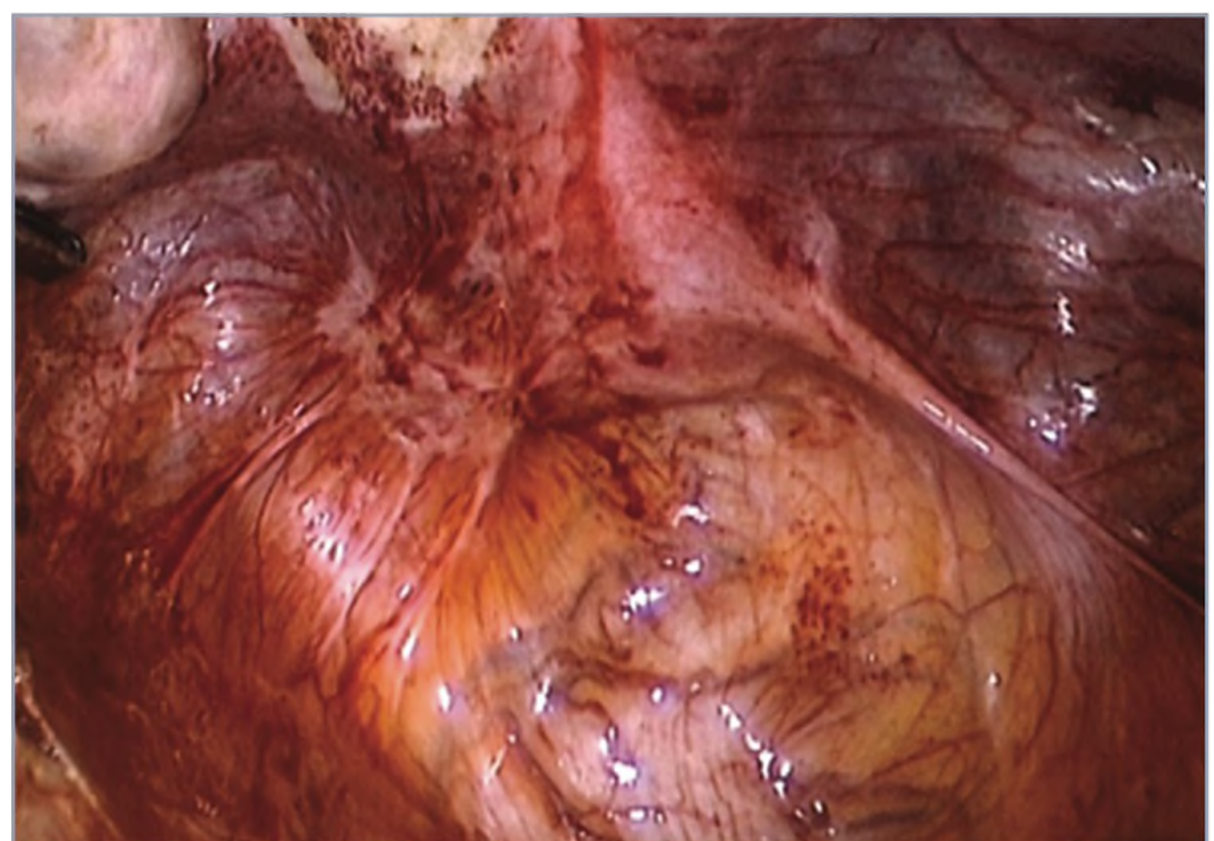


**Figura 5** Aderências entre o fígado e a parede anterior do abdome. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

## Caso 98



**Figura 5** Imagem laparoscópica do compartimento pélvico posterior demonstrando lesão endometriótica atípica na serosa uterina corporal posterior e lesões endometrióticas infiltrativas na inserção dos ligamentos uterossacros, mais evidentes à esquerda.

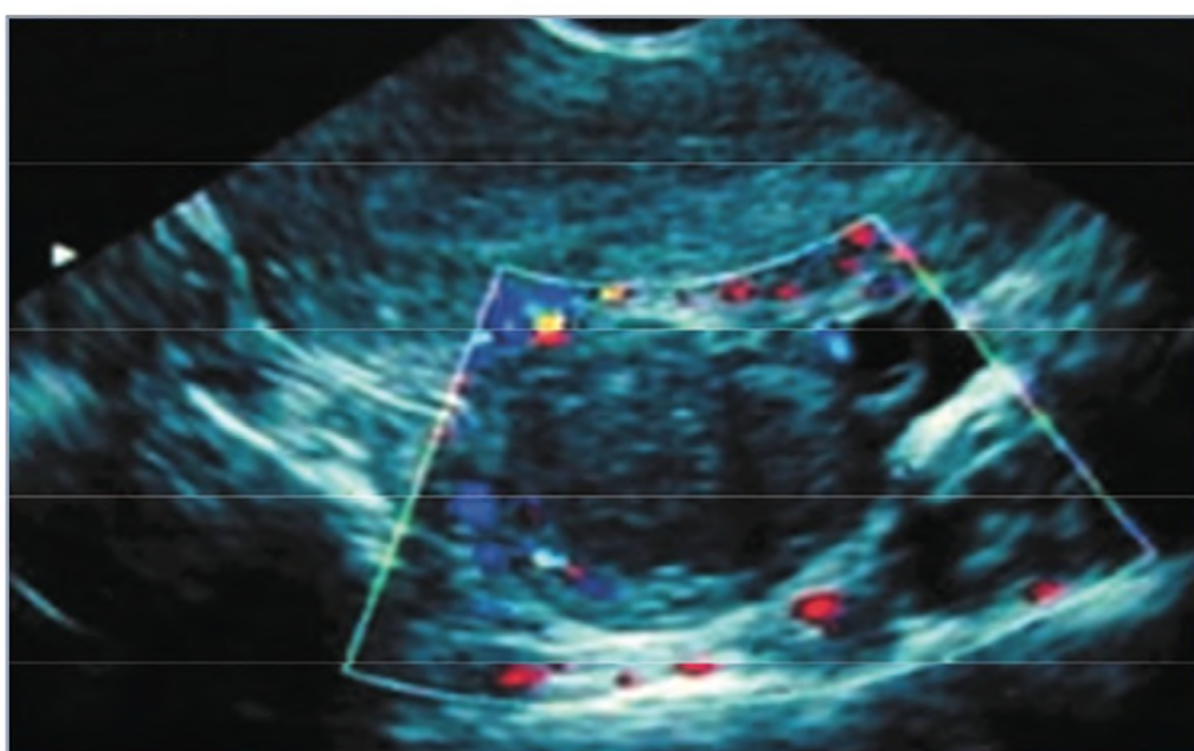


**Figura 6** Imagem laparoscópica do compartimento pélvico posterior em grande aumento demonstrando lesão endometriótica infiltrativa na inserção do ligamento uterossacro esquerdo.

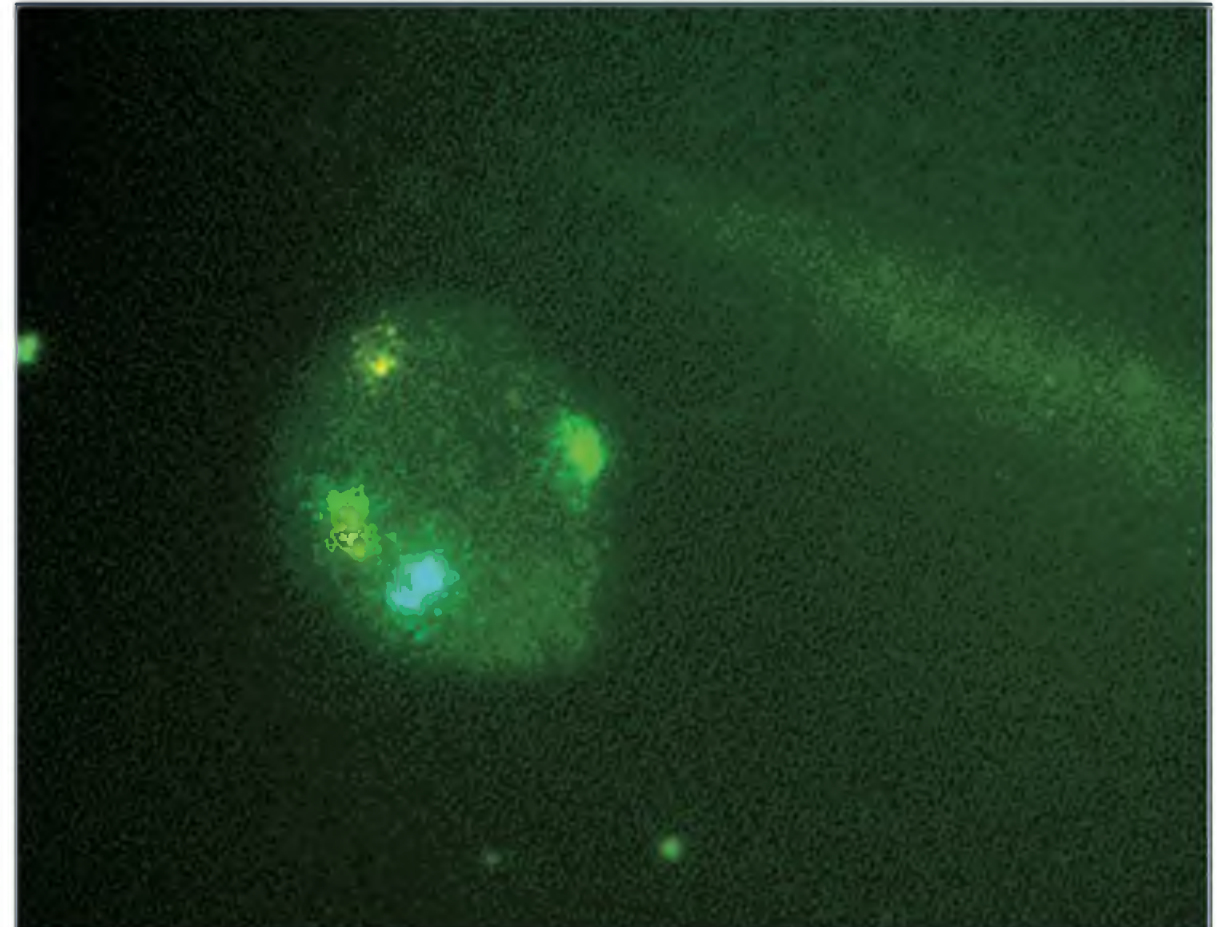


**Caso 99**

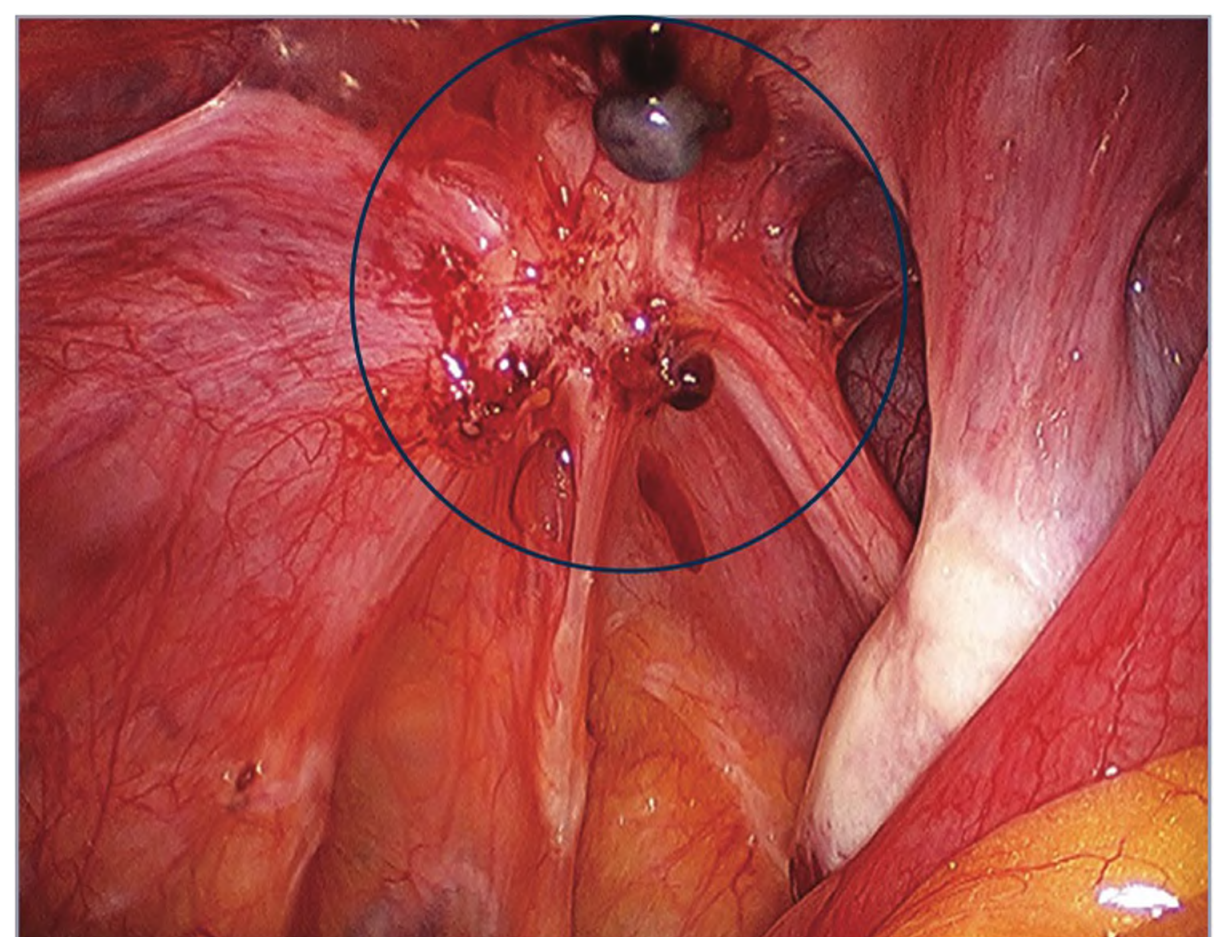

**Figura 1** Visualização estática da bolsa testicular com evidência de grande dilatação das veias do plexo pampiniforme no lado esquerdo, compatível com varicocele grau III.

**Caso 102**


**Figura 7** USG com Doppler mostrando alta resistência no endometrioma.

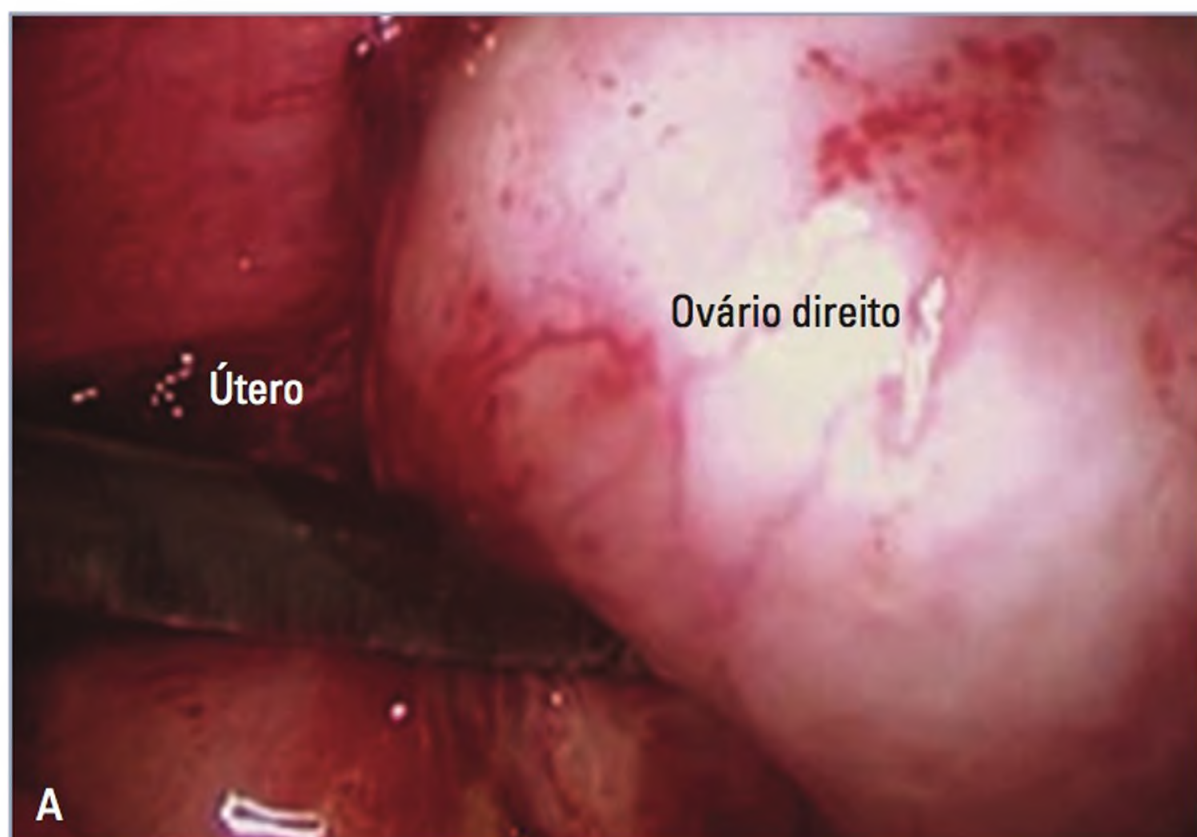
**Caso 100**


**Figura 1** Marcação pelo método de fluorescência verde dos centrômeros dos cromossomos X em uma biópsia embrionária após a retirada de um blastômero.

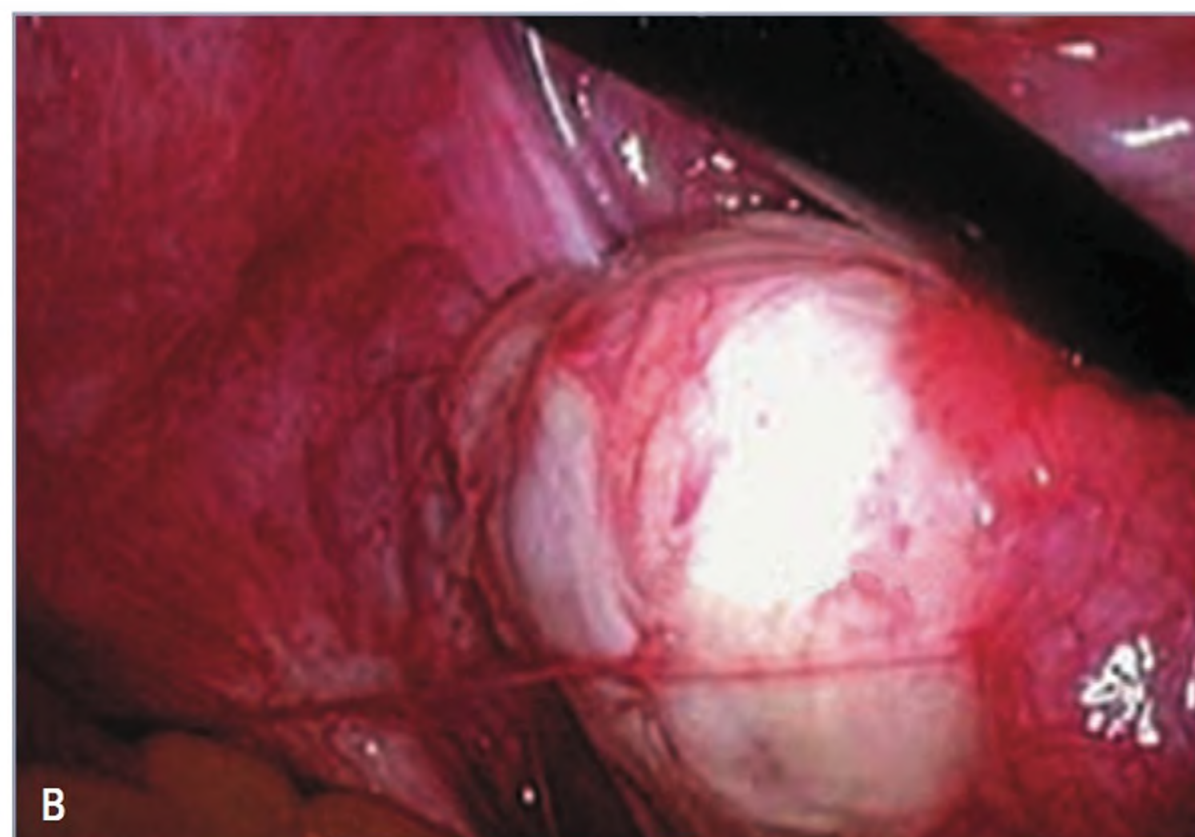


**Figura 9** Lesão retrocervical.

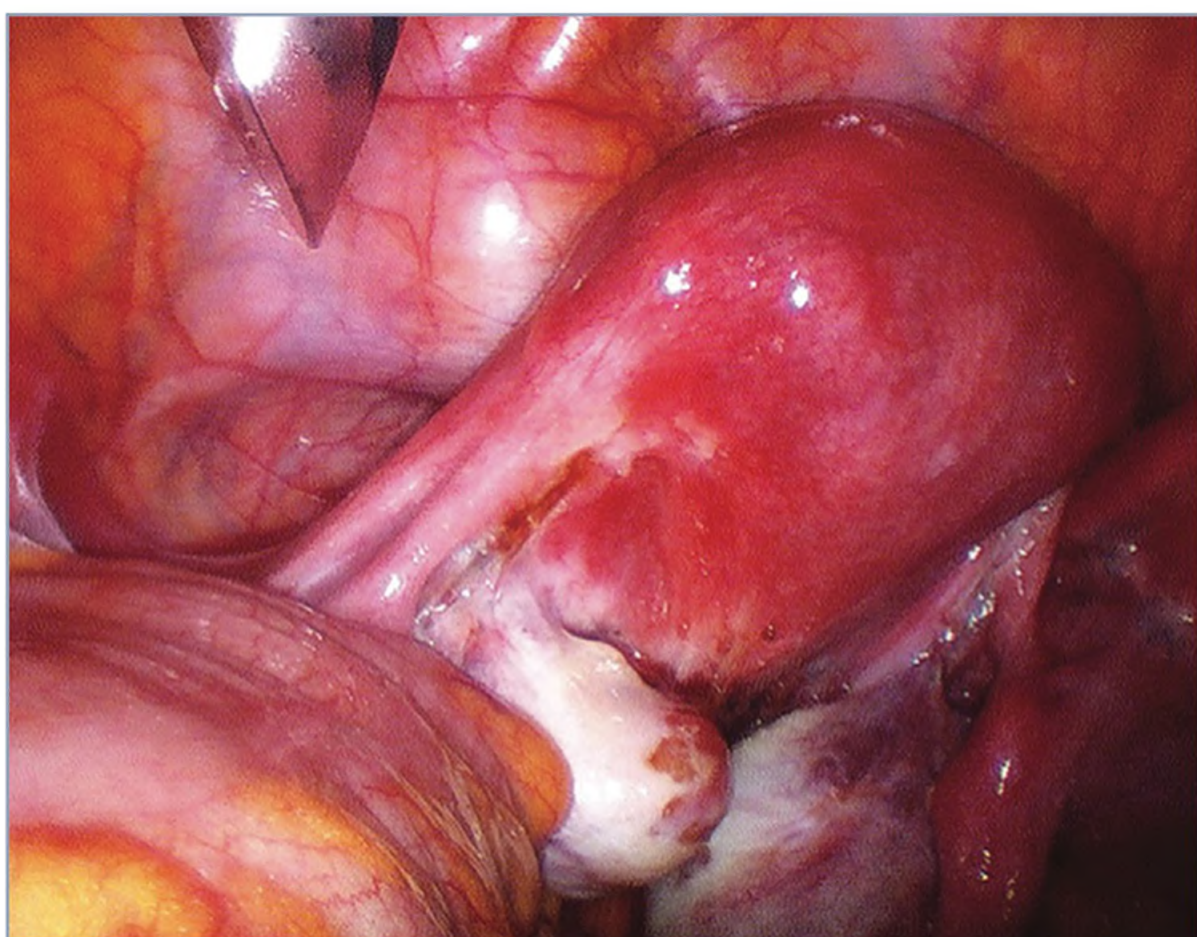




**Figura 8** Endometrioma em ovário direito.



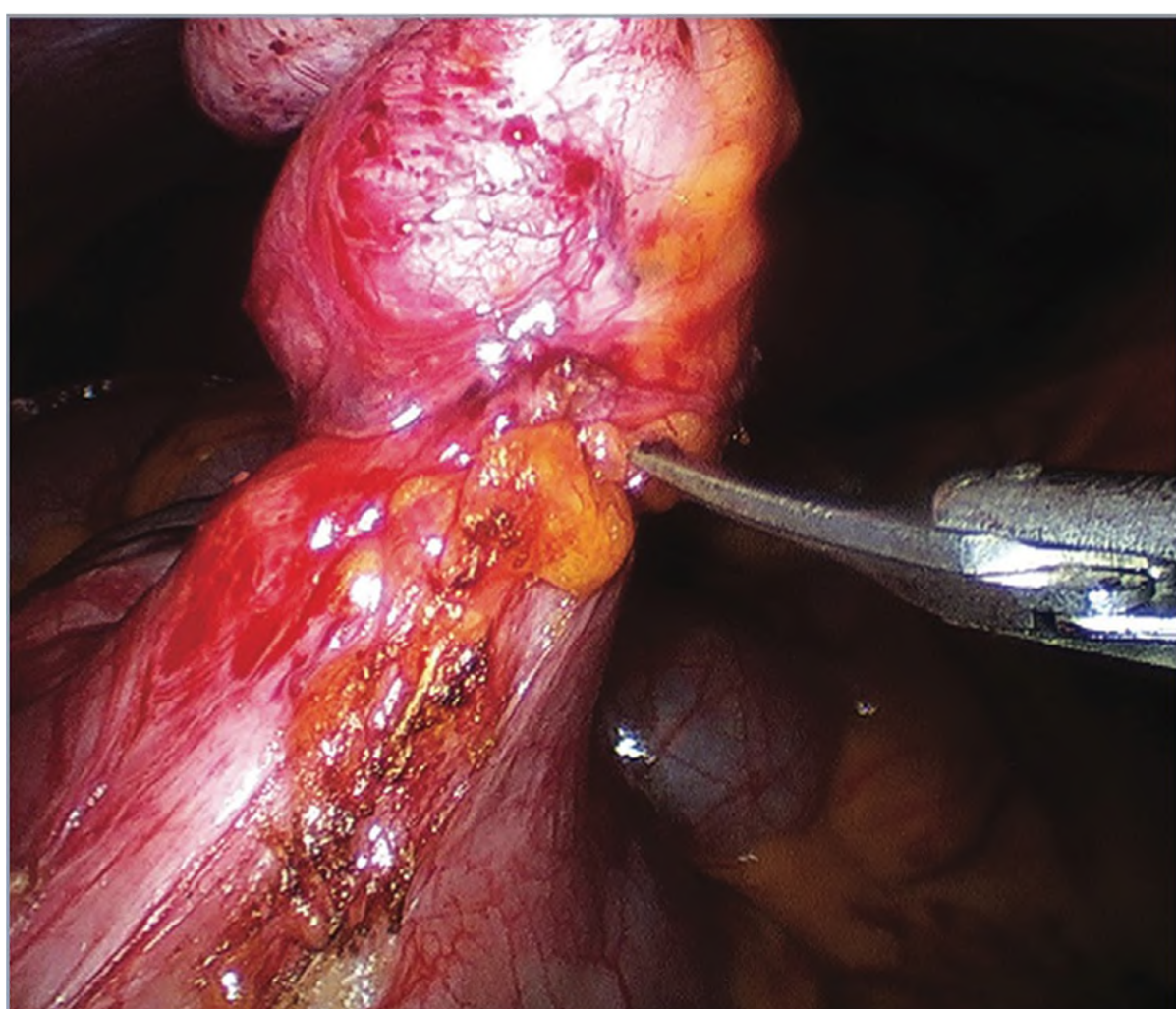
### Caso 103



**Figura 6** Útero e ovários (bloqueio pélvico).



**Figura 7** Manto retrocervical.



**Figura 8** Endometriose de apêndice.



**Figura 9** Segmento de intestino pós-resssecção.



**Caso 104**



**Figura 1** Exame de mamas.



**Figura 2** Exame do genital externo. Notar a pilificação.



**Figura 3** Exame mamário.



**Figura 4** Pilificação em vulva.



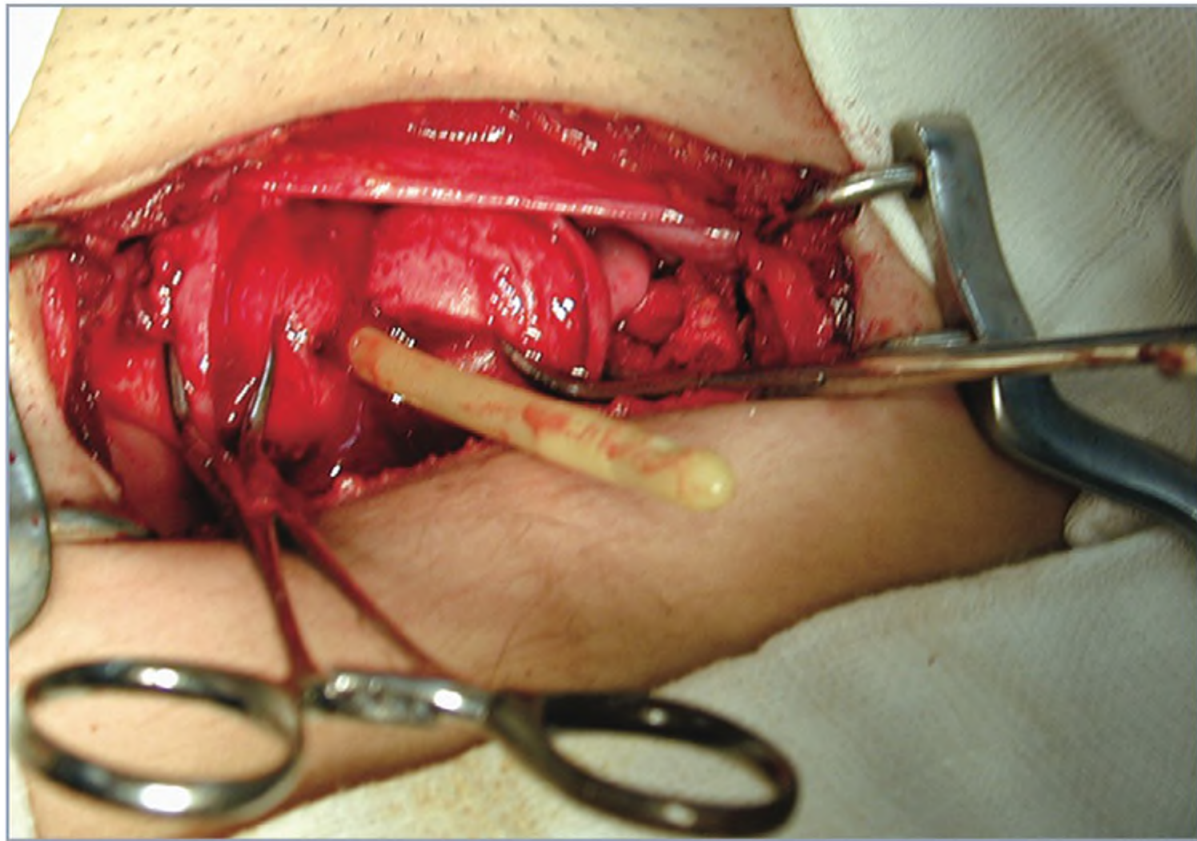
**Figura 5** Exame das mamas.



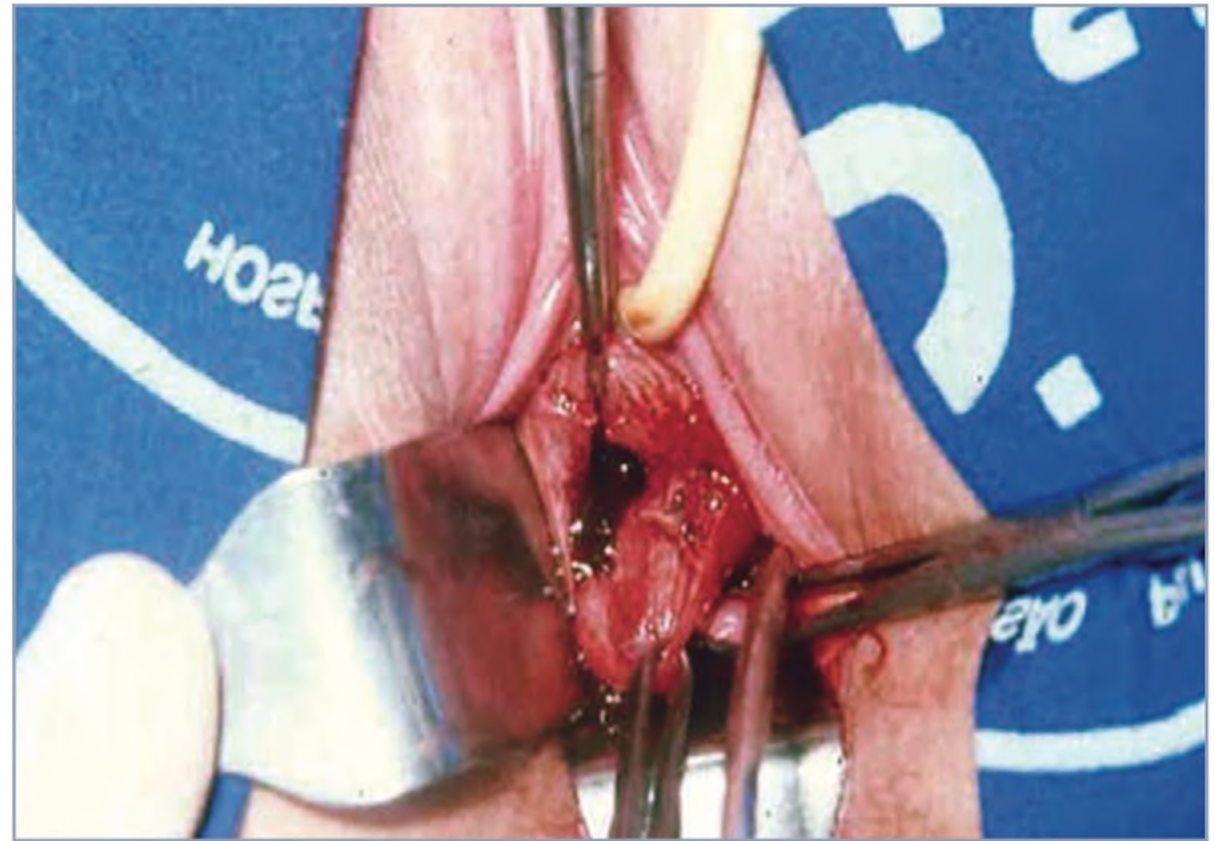
**Figura 6** Introito genital.



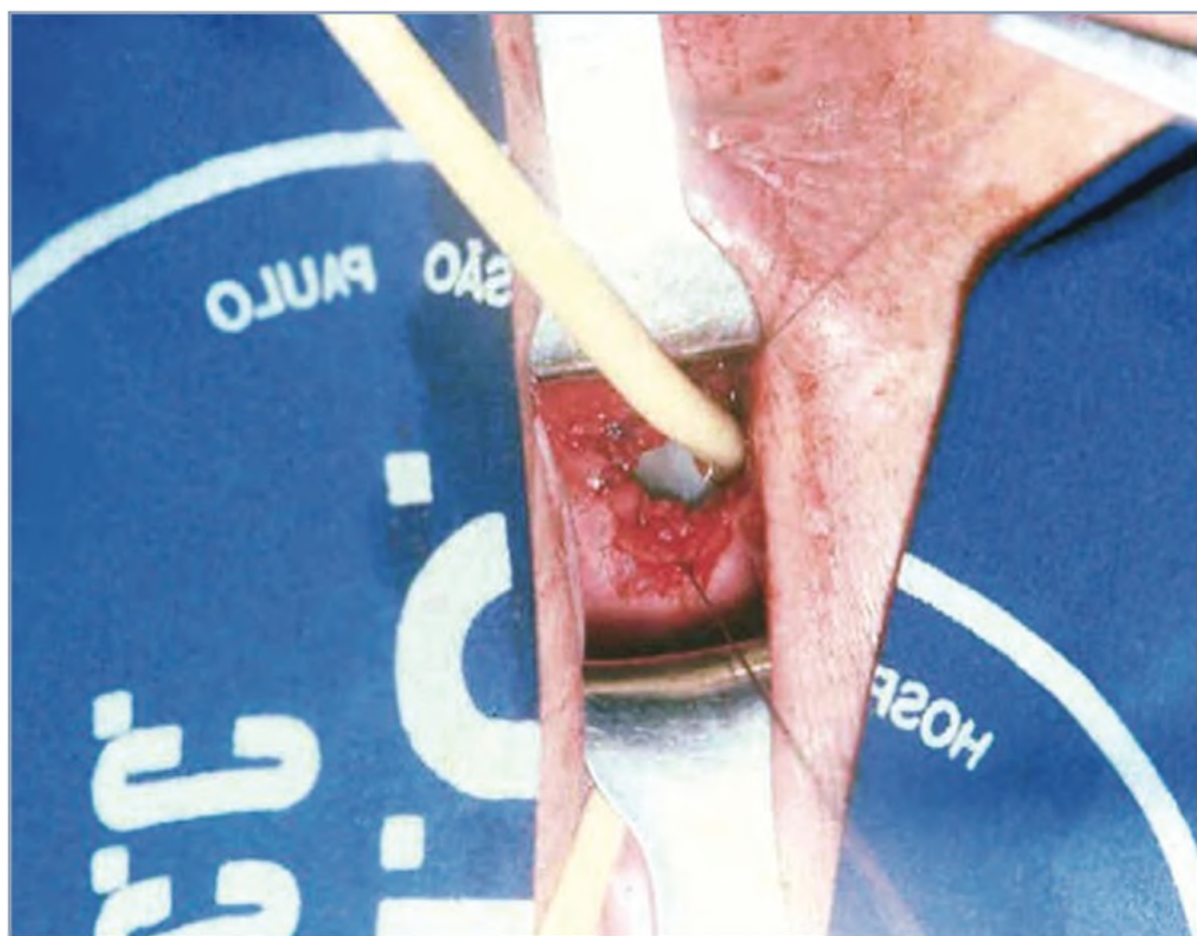
**Caso 106**



**Figura 1** Histeroma por laparotomia.



**Figura 2** Cirurgia por via vaginal.

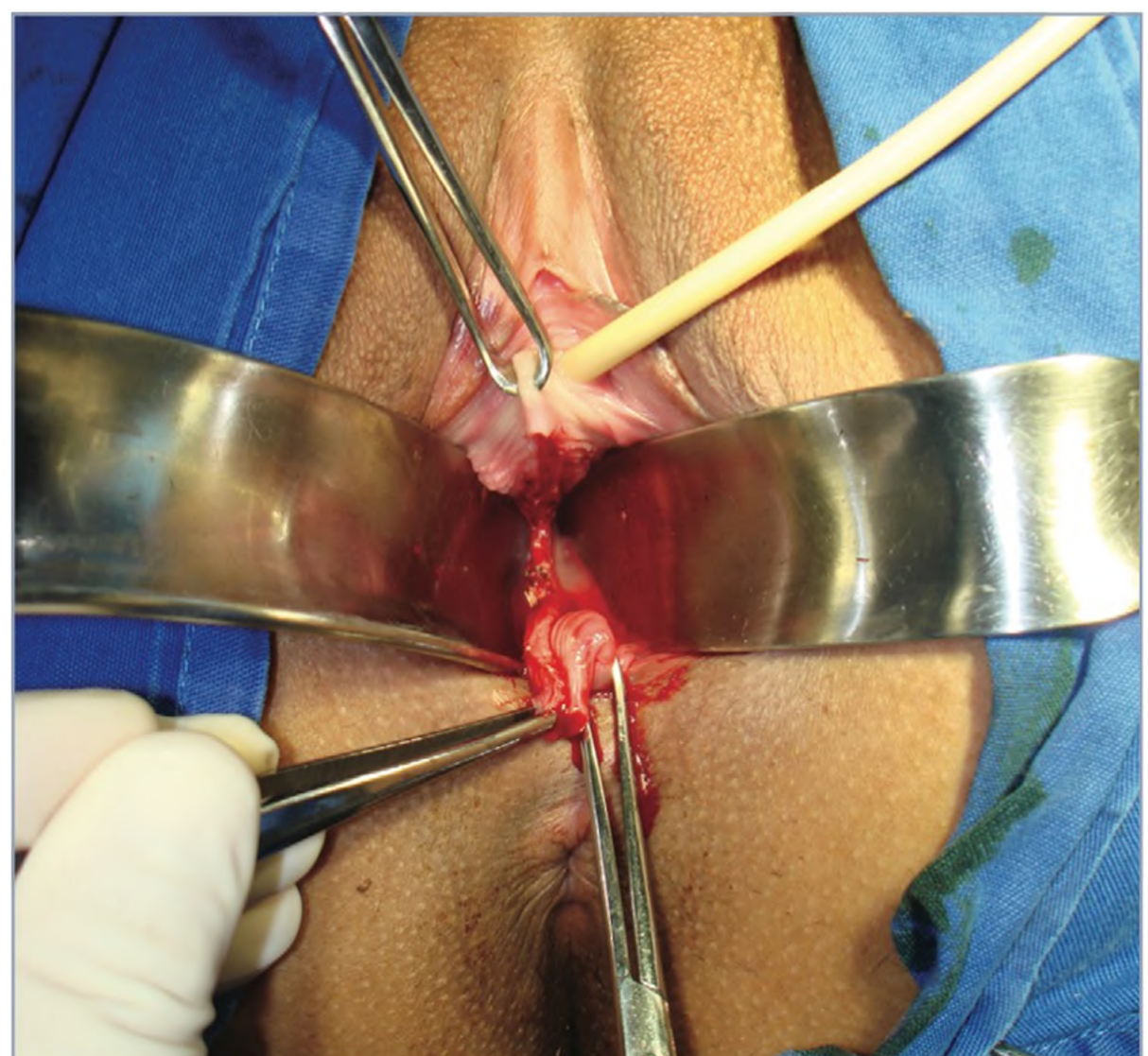


**Figura 3** Sonda de Foley colocada em cavidade uterina.

**Caso 107**

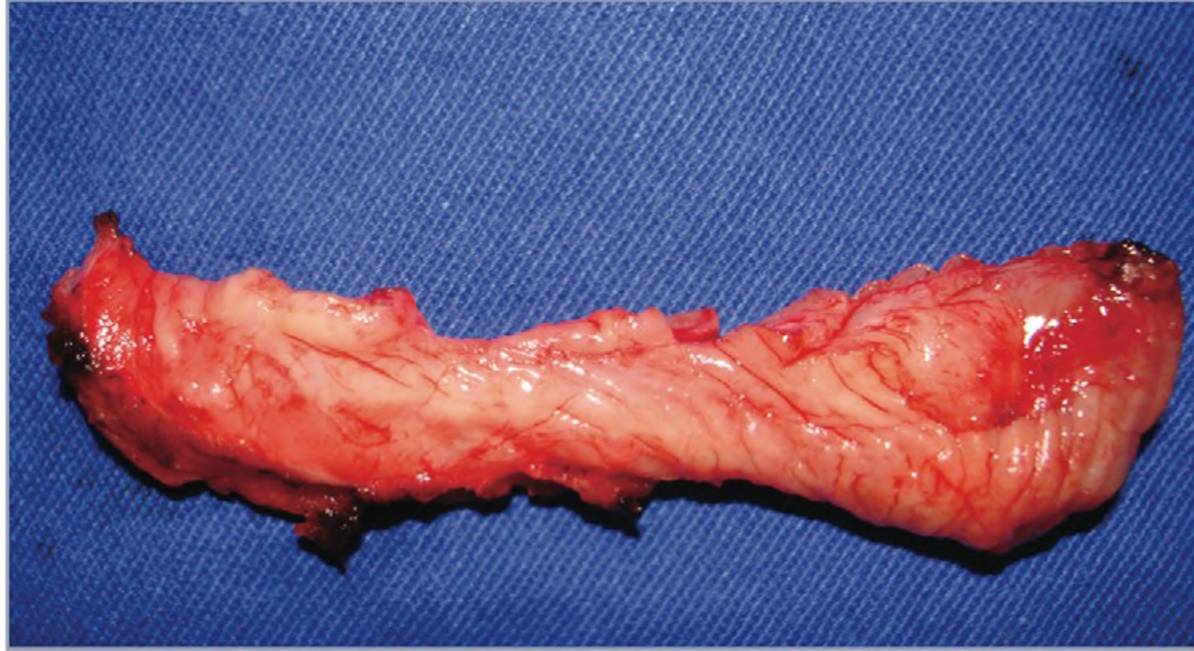


**Figura 1** Exame vaginal.

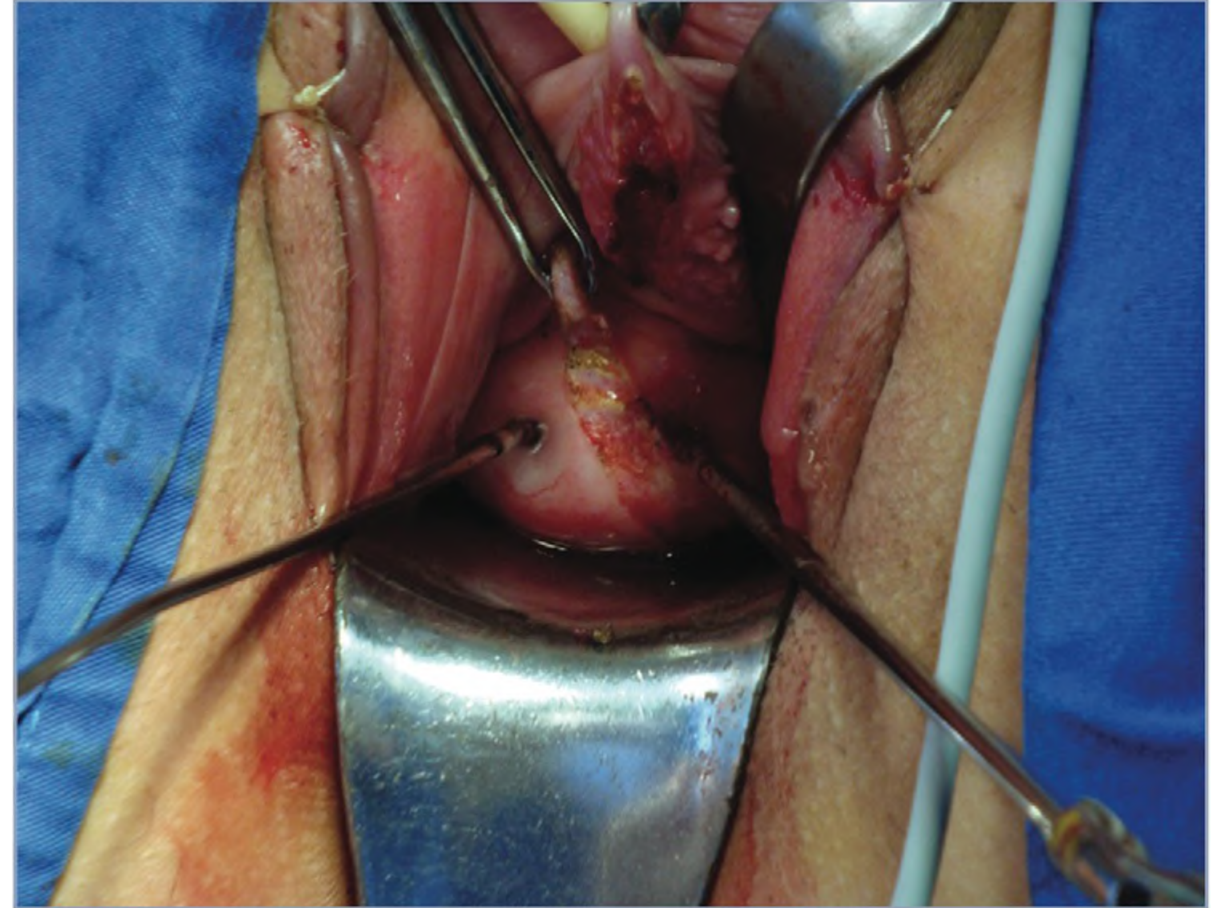


**Figura 2** Ressecção do septo vaginal.

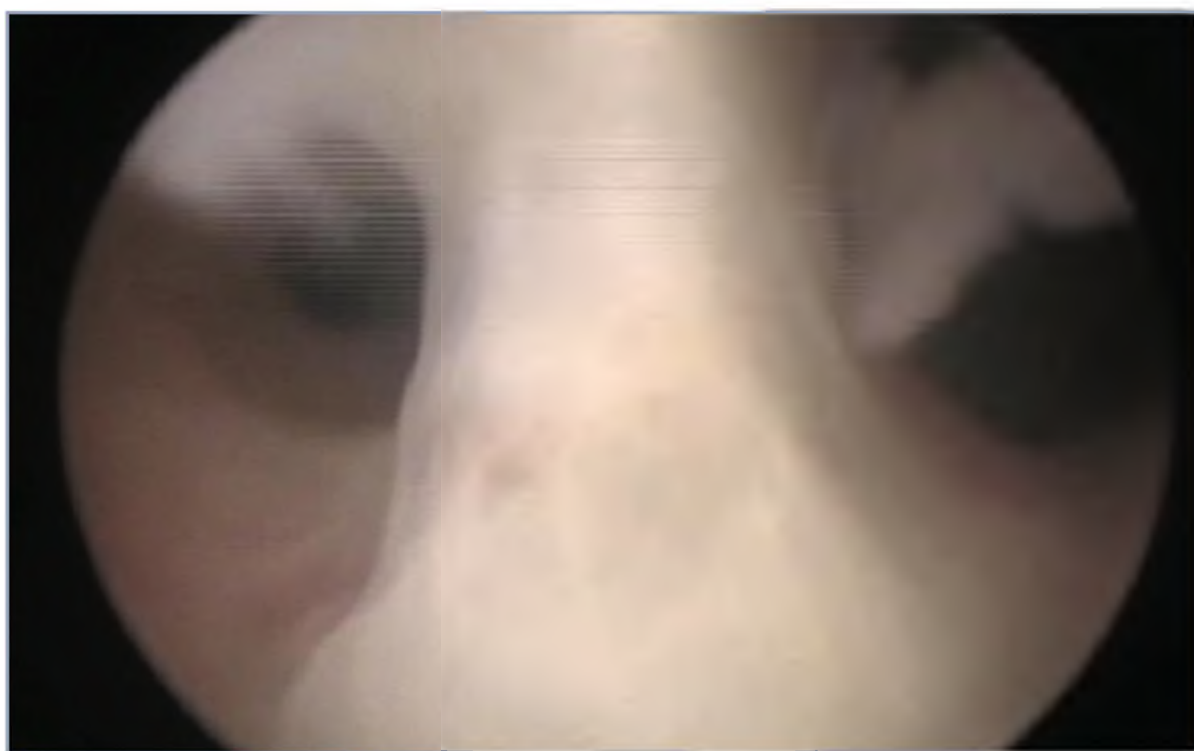




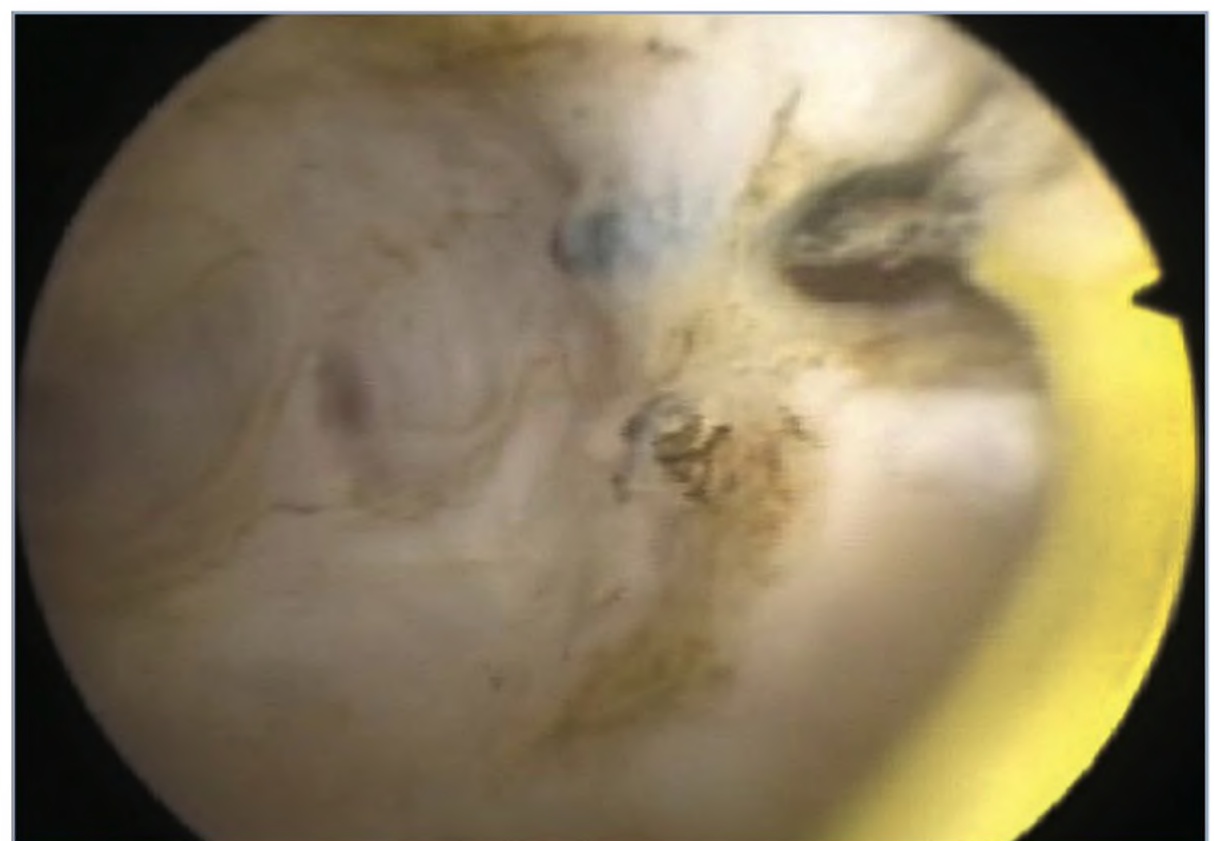
**Figura 3** Septo vaginal pós-ressecção.



**Figura 4** Visão do colo uterino após ressecção do septo vaginal.



**Figura 5** Cirurgia histeroscópica com ressecção do septo uterino.



**Figura 6** Visão da cavidade uterina após ressecção do septo uterino.

## Caso 108



**Figura 1** Condiloma acuminado vulvar.



**Figura 2** Visão do introito vaginal antes do tratamento com *laser*.





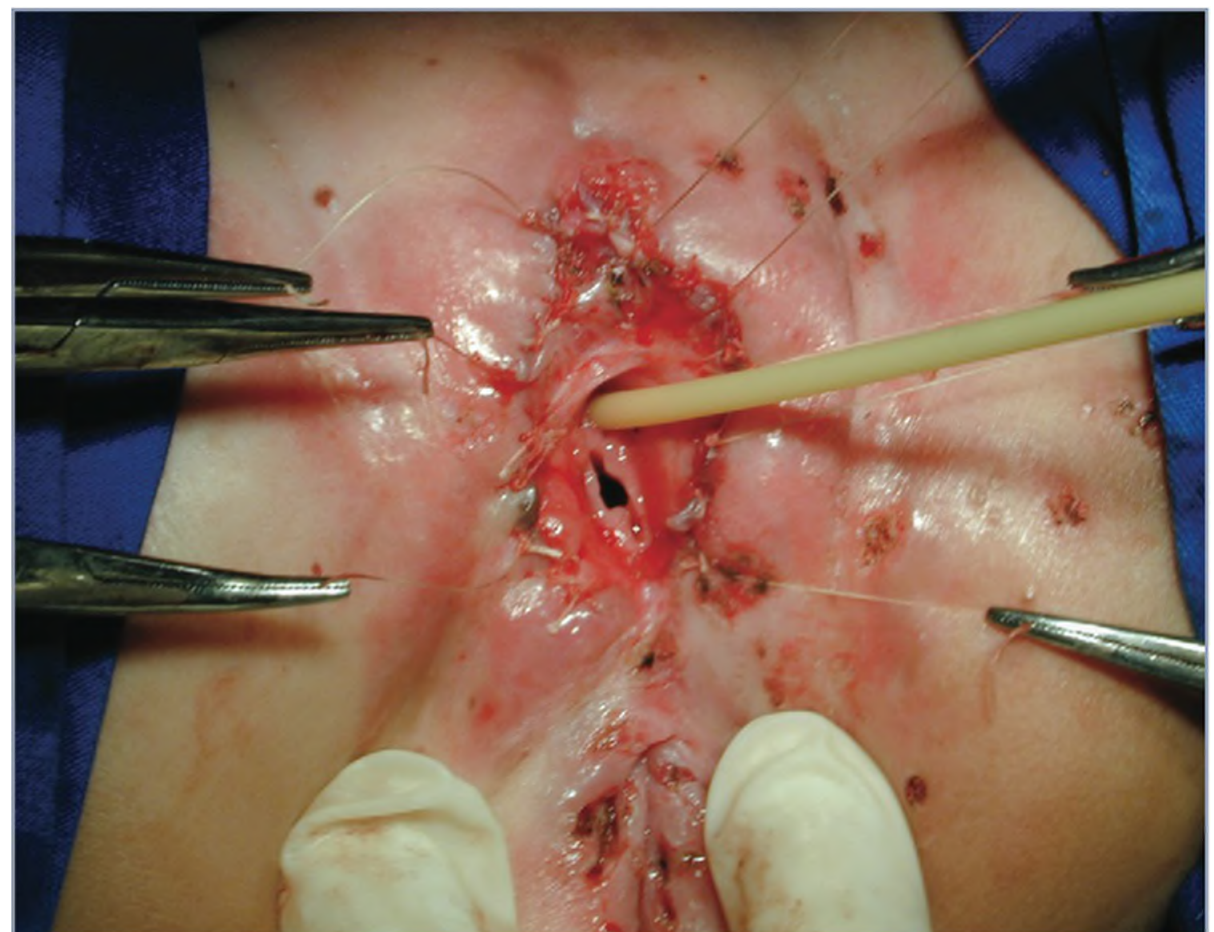
**Figura 3** Visão da região genital após cauterização com *laser*.



**Figura 4** Cicatriz após cauterização com *laser*.

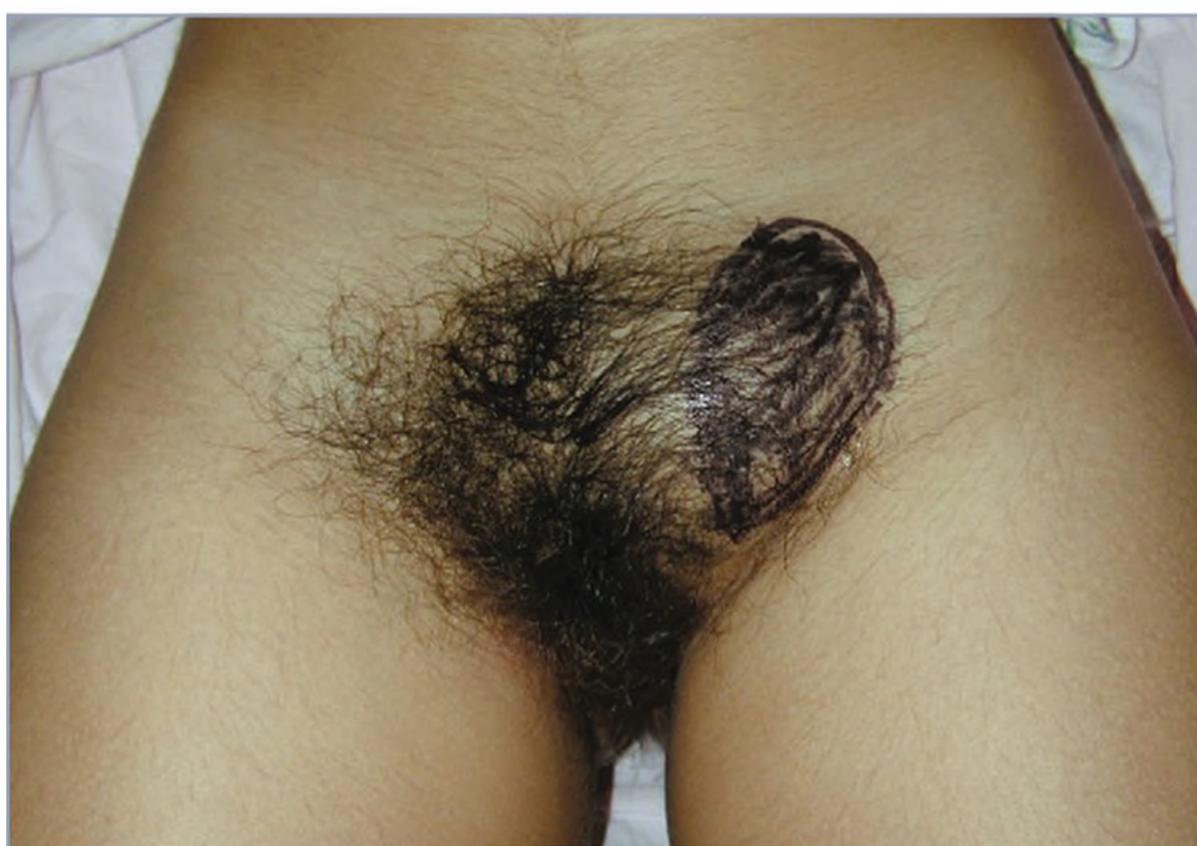


**Figura 5** Cirurgia corretiva para abertura do introito vaginal.



**Figura 6** Cirurgia corretiva para abertura do introito vaginal.

## Caso 110



**Figura 1** Tumor em região inguinal.



**Caso 111**



**Figura 3** Exame retal sob anestesia.



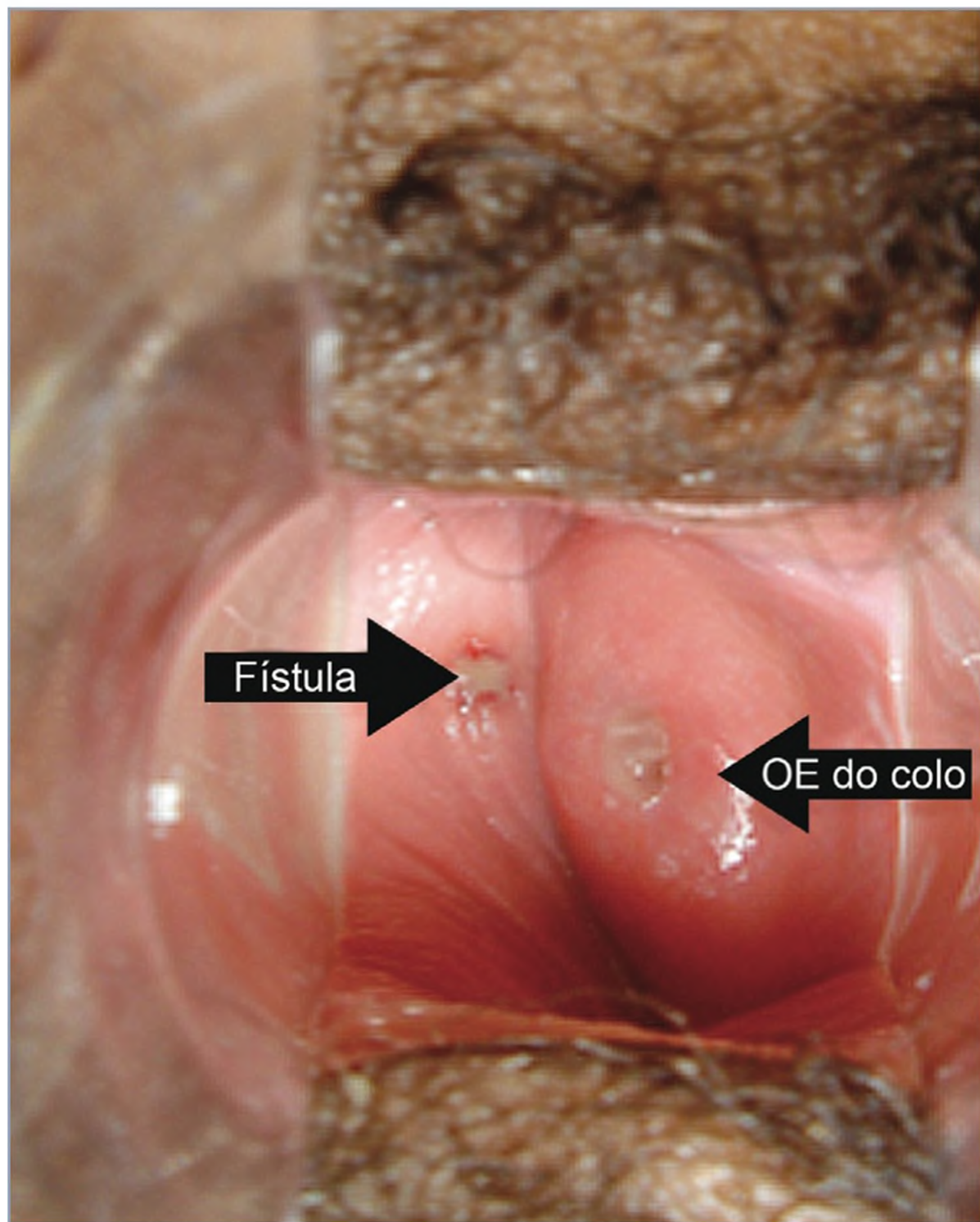
**Figura 4** Corpo estranho sendo retirado após pressão ao toque retal.



**Figura 5** Imagem do objeto retirado.



**Caso 112**



**Figura 1** Fístula vaginal.

OE: orifício esquerdo.





# Ginecologia

## Baseada em Casos Clínicos

Este é o primeiro livro brasileiro de casos clínicos em Ginecologia e foi organizado pela Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Contém 123 casos de diversas áreas da especialidade, que foram agrupados em treze seções:

- Ginecologia geral
- Infecções genitais
- Uroginecologia
- Ginecologia endócrina
- Transição menopáusica e pós-menopausa
- Doenças do trato genital inferior
- Ginecologia oncológica
- Doenças da mama
- Reprodução humana
- Endometriose
- Ginecologia da infância e adolescência
- Planejamento familiar
- Disfunção sexual

Com mais de 260 imagens, a obra apresenta questões de múltipla escolha ao final de cada capítulo, também disponíveis no *site* da Manole Educação. A resolução das questões *on-line*, atividade cadastrada na Comissão Nacional de Acreditação (CNA), permite acumular 10 pontos para a obtenção do Certificado de Atualização Profissional (CAP).